

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie der Philipps-Universität Marburg

Geschäftsführender Direktor: Univ.-Prof. Dr. K.J. Klose

Klinik für Nuklearmedizin der Philipps-Universität Marburg

Direktor: Univ.-Prof. Dr. T. M. Behr

**Durch interne Emitter verursachte strahleninduzierte Nephropathie:
Dosis-Effektbeziehungen, Prophylaxe und Therapie im
präklinischen Modell der Radiopeptidtherapie
neuroendokriner Tumoren**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Gerald Kluge

aus

Göttingen

MARBURG 2002

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am:
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Univ.-Prof. Dr. R. Arnold

Referent: Univ.-Prof. Dr. T. M. Behr

Korreferent:

NEVERTHELESS, IN OUR PRESENT LIMITED STATE
OF KNOWLEDGE, IT SEEMS WISE TO BE
EXCEEDINGLY CAUTIOUS WITH CASES OF
NEPHRITIS...

STILL, AS I SAID EARLIER, ONE SHOULD HAVE IN
MIND NOT ONLY THE DETERMINATION AND
RESTRICTION OF THE DANGERS, BUT ALSO THE
DISCOVERY OF NEW CHANNELS OF USEFULNESS.

EDSALL 1906

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

I	EINLEITUNG	1
I.1	Metabolische Endoradiotherapie	1
I.2	Bedeutung von Peptidrezeptoren für die Endoradiotherapie	2
I.3	Bedeutung der Gastrinrezeptoren für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie	3
I.3.1	Gastrin und Cholecystokinin	3
I.3.2	Gastrin als Wachstumsfaktor bei malignen Erkrankungen	6
I.3.3	Metabolische Endoradiotherapie mit Gastrin-Analoga	7
I.4	Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der Minigastrin-Endoradiotherapie	9
I.5	Die Strahlenneuropathie	11
I.6	Klassifizierung der Strahlenneuropathie	12
I.6.1	Nephroendotheliose	13
I.6.2	Sklerosierende Nephrose	13
I.6.2.1	Pathogenese	14
I.6.3	Nephroglomerulose	15
I.6.4	Nekrotisierende Vaskulitis	15
I.7	Therapie und Prognose der Strahlenneuropathie	15
I.7.1	Erster therapeutischer Ansatz: - Verwendung verschiedener Strahlungsarten	16
I.7.2	Zweiter therapeutischer Ansatz: - Antioxidantien	17
I.7.2.1	Amifostin	18
I.7.2.2	Aktivierung und Wirkungsmechanismus von Amifostin	18
I.7.2.3	Radioprotektion der Nieren durch Amifostin	20
I.7.2.4	Vitamine als Radikalfänger	21
I.7.2.5	Selenit	22
I.7.3	Dritter therapeutischer Ansatz: - Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems	23
I.7.3.1	Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	23
I.7.3.2	ACE-Hemmer	25
I.7.3.3	Das RAAS bei strahleninduzierter Nephropathie	26
I.8	Aufgabenstellung	28

II	MATERIAL UND METHODEN	29
II.1	Nuklearmedizinischer Teil	29
II.1.1	DTPA-D-Glu ¹ -Minigastrin	29
II.1.2	Tiermodell	30
II.1.3	Peptidinjektion	30
II.1.4	Gruppenaufteilung	30
II.1.5	Verwendung verschiedener Emmitter	31
II.1.6	Entwicklung der Strahlennephropathie unter dem Einfluss von Antioxidantien	31
II.1.6.1	Amifostin	31
II.1.6.2	Vitamine	32
II.1.6.3	Selenit	32
II.1.7	Therapeutische Beeinflussung des RAAS	33
II.1.8	Antihypertensiva	34
II.1.9	Untersuchung der Blut Harnstoff/Stickstoff Konzentrationen und Messung des Gewichtes	34
II.1.10	Blutbilder	35
II.2	Pathologischer Teil	35
II.2.1	Untersuchungsmaterial	35
II.2.2	Fixierung und Entwässerung	35
II.2.3	Einbettung	36
II.2.4	Anfertigung der Schnitte.....	36
II.2.5	Hämatoxylin-Eosin-Färbung	37
II.2.5.1	Entparaffinierung	37
II.2.5.2	Hämatoxylin-Eosin-Färbung	38
II.2.5.3	Entwässerung	38
II.2.6	Auswertung	38
II.3	Statistische Auswertung	39
II.3.1	Toleranzbereiche	39
II.3.2	Signifikanz der Überlebenszeiten	39
II.3.3	Graphische Darstellung	39
III	ERGEBNISSE	40
III.1	Allgemeine Beobachtungen	40
III.1.1	Gewicht	40
III.1.2	Blutbildveränderungen	41
III.1.3	Kreatinin- und Harnstoffwerte	41
III.1.4	Normale Nierenfunktion und Histologie	43

III.2	Erster therapeutischer Ansatz:	
	- Vergleichende Untersuchungsergebnisse von verschiedenen Strahlern und ihrer nephrotoxischen Wirkung	43
III.2.1	Strahlendosimetrie	43
III.2.2	Nephrotoxische Wirkungen von ^{90}Y -DTPA-D-Glu ¹ -Minigastrin	45
III.2.2.1	Makroskopie und Histologie	46
III.2.3	Nephrotoxische Wirkungen von ^{111}In -DTPA-D-Glu ¹ -Minigastrin	47
III.2.4	Nephrotoxische Wirkungen von ^{213}Bi -DTPA-D-Glu ¹ -Minigastrin	50
III.3	Zweiter therapeutischer Ansatz:	
	- Antioxidantien	50
III.3.1	Amifostin	50
III.3.1.1	Makroskopie und Histologie	51
III.3.2	Selenit	52
III.3.2.1	Makroskopie und Histologie	53
III.3.3	Vitamin C	54
III.3.4	Vitamin A und E	55
III.3.4.1	Makroskopie und Histologie	57
III.4	Dritter therapeutischer Ansatz:	
	- Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems	58
III.4.1	ACE-Hemmer	58
III.4.1.1	Histologische Untersuchungen	63
III.4.2	AT ₁ -Rezeptor-Antagonisten	64
III.4.2.1	Losartan	64
III.4.2.2	Candesartan	66
III.4.3	Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten	67
III.4.4	Antihypertensiva	68
III.4.4.1	Histologie	69
III.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	70
IV	DISKUSSION	71
IV.1	Parallelen und Unterschiede zwischen interner und externer Strahlennephropathie	71
IV.2	Auswirkungen verschiedener Strahlungsarten auf die strahleninduzierte Nephropathie	72
IV.3	Verminderung der Nephrotoxizität durch Antioxidantien	74
IV.3.1	Amifostin	75
IV.3.2	Selenit	76
IV.3.3	Vitamine A und E	78
IV.3.4	Vitamin C	80
IV.4	Reduktion des progressiven Verlaufs der Strahlennephropathie durch Eingriff in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	81
IV.4.1	ACE-Hemmer	81

IV.4.2	AT ₁ -Rezeptor-Antagonisten	83
IV.4.3	Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten	85
IV.5	Antihypertensiva	85
IV.5.1	Verapamil	85
IV.5.2	Propranolol	86
V	ZUSAMMENFASSUNG	88
VI	LITERATURVERZEICHNIS	90

I EINLEITUNG

I.1 Metabolische Endoradiotherapie

Die metabolische Endoradiotherapie ist ein nuklearmedizinischer Ansatz in der Tumorthherapie. Durch sie wird versucht, ionisierende Strahlung möglichst direkt in die Tumorzelle, bzw. in ihrer unmittelbaren Nähe zu platzieren. Im Idealfall werden durch die ionisierende Strahlung die maligne entarteten Zellen direkt zerstört.

Dieses Therapiekonzept wird in der Klinik schon seit vielen Jahren zur postoperativen Behandlung benutzt. So wird zum Beispiel beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom radioaktives Jod (^{131}I , Radiojod) verwendet, um eventuell verbliebene Schilddrüsenzellverbände oder Metastasen zu eliminieren. Die Tumorzellen nehmen dabei das Radiojod auf und werden durch die emittierte β -Strahlung zerstört. Das Spektrum der behandelbaren Tumoren beschränkt sich aber ausschließlich auf die jodspeichernden Schilddrüsentumore, da nur sie in der Lage sind, das Radiojod aufzunehmen.

In neuerer Zeit entsteht neben der Radiojodtherapie eine weitere Form der metabolischen Endoradiotherapie, die auf der Applikation von radioaktiv markierten Peptiden beruht. Gegenüber Chemotherapie und klassischer Strahlentherapie bietet diese Art der Tumorthherapie den Vorteil, dass gesundes Gewebe weit weniger belastet wird. Trotz des sehr vielversprechenden Konzeptes stellt die metabolische Endoradiotherapie bis jetzt noch keine Alternative für den klinischen Einsatz dar.

Zu Beginn der Radionuklidtherapie wurden Antikörper als Trägermoleküle für radioaktive Emitter verwendet und mit ihnen zunächst gastrointestinale Karzinome szintigraphisch dargestellt (GOLDENBERG et al. 1978). Diese kompletten Antikörper führten jedoch zu immunologischen Nebenwirkungen. Aufgrund ihres hohen Molekulargewichtes besitzen die Antikörper eine langsame Diffusionskapazität. Der hohe interstitielle Druck, sowie die verminderte vaskuläre Permeabilität verhindern zusätzlich eine Aktivitätsanreicherung im Tumorgewebe. In den folgenden Jahren wurden Radionuklide an kleinere Proteine und Peptide gekoppelt. Die entwickelten Antikörperfragmente (F(ab')_2 , Fab' , scFv) hatten entscheidende Vorteile gegenüber den hochmolekularen Immunglobulinen. Durch sie konnte eine schnellere Blut-Clearance und damit ein besseres Tumor/nicht-Tumor-Verhältnis erreicht werden. Eine Eigenschaft die nicht nur auf Antikörperfragmente sondern auch auf Peptide

zutrifft. Generell führen Eiweißverbindungen mit einem geringerem Molekulargewicht zu einem besseren Tumor/nicht-Tumor-Verhältnis (BEHR et al.1998a).

In der Mitte der 80er Jahre wurde nachgewiesen, dass verschiedene Tumore auch Peptidrezeptoren (über-)exprimieren (REUBI und LANDOLT 1984). Man versuchte daraufhin, die entsprechenden Peptide mit Radionukliden zu markieren. Der entscheidende Vorteil der Peptide gegenüber den Antikörperfragmenten besteht einerseits in ihrer Größe. Sie bestehen selten aus mehr als 30 bis 40 Aminosäuren und weisen daher auch ein weitaus geringeres Molekulargewicht auf. Andererseits binden die Peptide sehr spezifisch an ihren Rezeptor und weisen eine hohe Bindungsaffinität auf. Einige Peptide werden mit ihrem Rezeptor internalisiert. Durch diesen Prozess gelangt auch der radioaktive Emitter direkt in die Tumorzelle. Die Verbindungen aus Peptiden und radioaktivem Strahler werden in den Lysosomen häufig nur unvollständig abgebaut und reichern sich so in den Tumorzellen an.

Somatostatin war das erste Peptid, das klinische Bedeutung erlangte (KRENNING et al. 1989). Es ist als ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-Octreotid zur Diagnostik von Tumoren, die Somatostatin Rezeptoren (über-)exprimieren, zugelassen. Die Anreicherung des Radionuklid-Peptid-Komplexes ist auch in Geweben zu beobachten, die dieselben Rezeptoren exprimieren. Abhängig vom Ausscheidungsmechanismus kann es außerdem zu einer Anreicherung der Peptide in Leber und Nieren kommen.

I.2 Bedeutung von Peptidrezeptoren für die Endoradiotherapie

Mit der Entdeckung der Peptidrezeptoren wurde eine weitere Grundlage zur Diagnostik und Behandlung maligner Tumoren geschaffen (FISCHMAN et al. 1993, LAMBERTS et al. 1991, REUBI 1995). Es gelang hiermit, Tumore sicherer zu lokalisieren und gezielter deren Metastasen nachweisen zu können. Erst kürzlich wurde von Erfolgen in der Behandlung von malignen Tumoren mit radioaktiv markierten Peptiden berichtet (DE JONG et al. 1997, OTTE et al.1999).

Neben Somatostatin (KRENNING et al. 1989, DE JONG et al. 1997) gibt es weitere Peptide, die für diagnostische und therapeutische Zwecke in der Nuklearmedizin Verwendung finden. Besonders erwähnenswert ist das Gastrin, dessen Rezeptoren ebenso auf der Oberfläche von Tumorzellen (s.u.) gefunden wurden. Des weiteren wurden Rezeptoren des vasoaktiven intestinalen Polypeptids (VIP) bei intestinalen

Adenokarzinomen (VIRGOLINI et al. 1994) und Mammakarzinomen (ZIA et al. 1996) entdeckt. Die Rezeptoren für die Substanz P konnte im Thymus lokalisiert werden (VAN HAGEN et al. 1996) und weitere Rezeptoren für GRP- Analoga (*gastrin releasing peptide*) wurden in Zellen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms und anderer Tumore nachgewiesen (SAFAVY et al. 1997).

I.3 Bedeutung der Gastrinrezeptoren für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie

I.3.1 Gastrin und Cholecystokinin

Die gastrointestinalen Polypeptide steuern und koordinieren die Motilität, die Sekretion der Anhangsdrüse und das Schleimhautwachstum des Gastrointestinaltrakts. Darüber hinaus sind sie an der Regulation der Resorption und der lokalen Durchblutung der Mukosa beteiligt. Die klassischen gastrointestinalen Hormone sind Gastrin, Cholecystokinin (CCK), Sekretin und GIP (*gastric inhibitory peptide*). Gastrin und Cholecystokinin gehören zu der sogenannten „Gastrin-Gruppe“ und besitzen die gleichen fünf endständigen Aminosäuren. Eine weitere Gruppe wirkungsverwandter Peptide stellt die „Sekretin-Gruppe“ dar, zu ihr gehört Sekretin und GIP. Auch sie besitzen eine identische Aminosäuresequenz innerhalb ihrer Peptidketten. Die Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt ist innerhalb der Gruppen ähnlich, zwischen den Gruppen kann die Wirkung synergistisch oder auch antagonistisch sein.

Durch proteolytische Spaltung aus einem Precursorpeptid entstehen Peptide unterschiedlicher Länge. Die Gastrine können in Big-Gastrin (G 34), Gastrin I (G 17), Minigastrin (G 13) und das zu diagnostischen Zwecken verwendete synthetische Pentagastrin unterteilt werden. Die biologische Aktivität wird nur durch eine sehr kurze Aminosäuresequenz bestimmt. Cholecystokinin-8 (CCK-8) besteht nur noch aus acht Aminosäuren, besitzt aber noch die volle biologische Aktivität (ZHOU et al. 1985). Bedeutsam ist, dass die Aminosäure Tyrosin sulfatiert ist. Nicht-sulfatierte Peptide weisen hingegen eine nur sehr geringe biologische Aktivität von 0,3 bis 1% im Vergleich zu den sulfatierten Formen auf (VINAYEK et al. 1987). Gastrin, Cholecystokinin, sowie ihre strukturverwandten Peptide binden an spezifische Rezeptoren, die im Gastrointestinaltrakt und im Nervensystem exprimiert werden.

Unterschieden werden grundsätzlich zwei verschiedene Klassen von Rezeptoren. An den CCK-A-Rezeptor binden CCK-Analoga mit sulfatiertem Tyrosin. Nicht-sulfatiertes CCK-8 und Gastrin I (G 17) binden an diesen Rezeptor nur mit einer sehr schwachen Affinität. Sie liegt um ein Vielfaches niedriger als die Bindung von sulfatiertem Cholecystokinin (Yu et al. 1990).

Der CCK-B-Rezeptor ist mit dem Gastrinrezeptor identisch (CCK-B/Gastrin-Rezeptor) (KOPIN et al. 1992). Cholecystokinin und Gastrin besitzen an diesem Rezeptor etwa die gleiche Affinität. Wie beim CCK-A-Rezeptor ist die Affinität für nicht-sulfatiertes CCK-8 deutlich reduziert (Yu et al. 1990). Demnach bindet Cholecystokinin an beide Rezeptoren, während Gastrin nur eine hohe Affinität zu dem CCK-B/Gastrin-Rezeptor besitzt.

Die Gastrin- und Cholecystokininrezeptoren sind integrale Membranproteine mit sieben Transmembrandomänen. Über einen G-Protein-vermittelten Prozess führen sie zu einer Entleerung der intrazellulären Kalziumspeicher (WALSH 1994). Die gesteigerte Kalziumkonzentration im Zytosol führt zu einer Aktivierung von Proteinkinasen.



Abbildung I-1: Aminosäuresequenz von Big-Gastrin, Gastrin, Minigastrin, Pentagastrin und Cholecystokinin. Die rot dargestellten Tyrosylreste können sulfatiert sein. Die zum Gastrin homologen Sequenzen des Cholecystokinins sind grün dargestellt. Pentagastrin ist am C-Terminus durch β -Alanin verlängert und trägt eine tBoc- β -Schutzgruppe. PGL Pyroglutamat. (modifiziert entnommen aus LÖFFLER und PETRIDES 1997)

In der Darmschleimhaut wird Cholecystokinin in den Intermediärzellen (I-Zellen) synthetisiert und gespeichert (BUFFA et al. 1976, BUCHAN et al. 1978, POLAK et al. 1975). Die höchsten Konzentrationen werden im Duodenum und im Jejunum gefunden (LARSSON und REHFELD 1978). Cholecystokinin konnte aber auch im peripheren und zentralen Nervensystem nachgewiesen werden (LARSSON und REHFELD 1979). Stimulus für die Cholecystokininsekretion sind vorwiegend Fette, Proteine und Aminosäuren im Darmlumen (JANSEN und LAMERS 1983). Cholecystokinin wird in die Blutbahn sezerniert und erreicht auf diesem Wege die Zielorgane Gallenblase und Pankreas. An der Gallenblase führt Cholecystokinin zu einer Kontraktion, an dem Sphincter Oddi hingegen zu einer Erschlaffung (BEHAR und BIANCANI 1980). An den Azinuszellen des exokrinen Pankreas induziert Cholecystokinin eine Enzymsekretion (LIDDLE et al. 1985, FRIED et al. 1991). Als weiteren Wirkmechanismus verzögert Cholecystokinin die Magenentleerung (FRIED et al. 1991).

Gastrin wird in den endokrinen G-Zellen des Magenantrums, der Pylorusdrüsen und der Duodenalmukosa synthetisiert und gespeichert (SOLCIA et al. 1981). Die Nahrungsaufnahme stellt den physiologischen Sekretionsreiz für Gastrin dar. Dabei wird eine kephale Phase und eine postprandiale bzw. gastrine Phase unterschieden. Während in der kephalen Phase Gastrin durch einen Vagusreiz zur Sekretion gebracht wird, stimulieren in der gastrischen Phase überwiegend mechanische und chemische Faktoren die Gastrinausschüttung (SCHILLER et al. 1980). Wichtige chemische Reize sind Nahrungsproteine und Aminosäuren im Lumen des Gastrointestinaltrakts (ELWIN 1974). Darüber hinaus wird die Gastrinsekretion noch durch körpereigene Katecholamine, dem *gastrin releasing peptide* (GRP) und durch Kalzium gesteigert (WALSH und GROSSMANN 1975). Hemmend auf die Gastrinsekretion wirkt dagegen ein niedriger pH-Wert des Magens. Ein pH-Wert von 2,5 reduziert die Gastrinsekretion um 80% und ein pH-Wert von 1 führt zu einer maximalen Suppression (WALSH et al. 1975). Hormone der „Sekretin-Gruppe“ wirken antagonistisch auf die Gastrinsekretion (WALSH und GROSSMANN 1975).

Primär bewirkt Gastrin eine Stimulation der Parietalzellen des Magens zur Produktion von Magensäure. Das Wachstum der Magenmukosa wird ebenso stimuliert (MAJUMDAR und JOHNSON 1982). Weiterhin fördert Gastrin die Magenmotilität (MONGES und SALDUZZI 1972) und besitzt eine trophische Wirkung auf die Magen- und Duodenalschleimhaut (JOHNSON 1977). Eine Wachstumsförderung wurde ferner bei

den ECL-Zellen (*enterochromaffin like cells*) (HAKANSON und SUNDLER 1991), bei Kolon- (JOHNSON 1977) und Pankreasepithelzellen (DEMBINSKI und JOHNSON 1980) beobachtet.

I.3.2 Gastrin als Wachstumsfaktor bei malignen Erkrankungen

Gastrin wirkt bei malignen Erkrankungen als Wachstumsfaktor. Es steigert die Mitoserate durch eine verstärkte DNA-Syntheseleistung (KONTUREK 1990). Der Nachweis gelang unter anderem beim kolorektalen Karzinom (MCGREGOR et al. 1982, UPP et al. 1989, WATSON et al. 1989) und beim Pankreaskarzinom (SMITH et al. 1994). Ebenso wird die Mitoserate des kleinzelligen Bronchialkarzinoms durch Gastrin gesteigert (SETHI et al. 1993). Interessanterweise exprimieren medulläre Schilddrüsenkarzinome, kleinzellige Bronchialkarzinome, Astrozytome und die stromalen Ovarialtumore in wesentlich stärkerem Maße den CCK-B/Gastrin-Rezeptor als den CCK-A Rezeptor (REUBI et al. 1997). Sie sind somit einer Therapie mit Gastrinanaloga zugänglich.

Indessen exprimieren die papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome, im Gegensatz zu den medullären Karzinomen, weder den CCK-A-, noch den CCK-B/Gastrin-Rezeptor. Auch gesundes Schilddrüsengewebe (über-)exprimiert keine CCK-B/Gastrin-Rezeptoren (REUBI und WASER 1996).

In einigen Studien konnte mit Gastrin-Rezeptor-Antagonisten das Wachstum maligner Zellen blockiert werden (WATSON et al. 1991, FRUCHT et al. 1992, WATSON et al. 1992). Jedoch wurde auch ein verstärktes Wachstum nach einer Phase der Wachstumshemmung beobachtet (WATSON et al. 1991).

Art des Tumors	CCK-A-Rezeptor	CCK-B/Gastrin-Rezeptor
Neuroendokrine Tumore		
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	8,0%	92,0%
Kleinzelliges Bronchialkarzinom	0,0%	57,0%
Gastroenteropankreatische Tumore	38,0%	22,0%
Neuroblastom	19,0%	6,0%
Tumore des Nervensystems		
Astrozytom	0,0%	65,0%
Meningiom	30,0%	4,0%
Tumore des Reproduktionssystems		
Mammakarzinom	3,0%	8,0%
Tumore des Endometriums	0,0%	13,0%
Ovarialkarzinome		
Epitheliale Tumore	0,0%	14,0%
Stromale Tumore	0,0%	100,0%
Prostatakarzinom	0,0%	7,0%
Colorektale Karzinome	0,0%	0,0%
Lungenkarzinome (NSCLC)	0,0%	7,0%
Differenziertes Schilddrüsenkarzinom	0,0%	0,0%
Nierenzellkarzinom	0,0%	0,0%
Non-Hodgkin-Lymphom	0,0%	0,0%

Tabelle I-1: CCK-Rezeptor-Häufigkeit in Tumoren. (nach REUBI et al. 1997)

I.3.3 Metabolische Endoradiotherapie mit Gastrin-Analoga

Für die Nuklearmedizin ergeben sich somit neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten (REUBI et al. 1997). Radioaktiv markierte Gastrine können dementsprechend direkt an Tumorzellen binden und diese Zellen damit zerstören. Gastrin und Minigastrin können einerseits mit Radiojod markiert werden. Radiojod bindet mittels einer Oxidationsreaktion an die Aminosäure Tyrosin des Gastrins. Mit diesem Verfahren konnten Behr et al. (1998b, 1999c) in mehreren Studien mit radioaktiv markiertem ^{131}I -Gastrin 17 (Gastrin I) zeigen, dass Metastasen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms, sowie die Magenschleimhaut szintigraphisch

deutlich zur Darstellung kamen. Auf der anderen Seite können radioaktive Emitter über einen Chelator an das Gastrin gebunden werden. Wird zum Beispiel ^{111}In über Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) an Minigastrin gekoppelt (^{111}In -DTPA-Minigastrin), nehmen die Tumorzellen das applizierte Peptid in sich auf und lassen sich auf diese Weise sehr gut szintigraphisch darstellen. Magen und Tumor weisen die höchste Anreicherung des radioaktiv markierten Minigastrins auf. Szintigraphisch gelangen außerdem unspezifisch die Gallenblase und die Nieren zur Darstellung (BEHR et al.1999a).

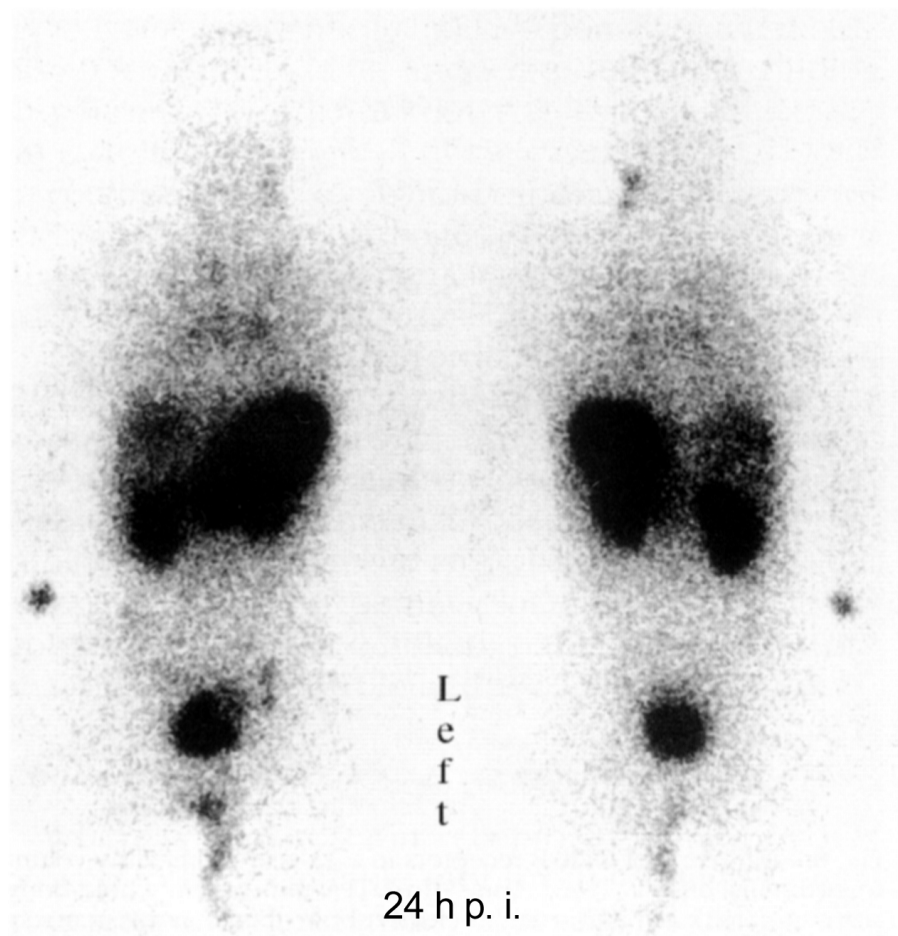


Abbildung I-2: Ganzkörper-Szintigraphie mit ^{111}In -DTPA-Minigastrin bei einem 33-jährigen Patienten mit MEN-IIb Syndrom. Neben dem Magen und den Nieren kommen noch zervikale Lymphknotenmetastasen, Lungenmetastasen sowie mediastinale Lymphknoten zur Darstellung. Des weiteren sind tumoröse Veränderungen in Leber und im knöchernen Becken zu erkennen. (BEHR et al. 1999a)

I.4 Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der Minigastrin-Endoradiotherapie

Wie beim Pentagastrintest (BECKER et al. 1996) stehen auch bei der Injektion von Minigastrin die kurzfristigen gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen im Vordergrund. Klinisch bedeutsamer ist eine vorübergehende Knochenmarkssuppression, die dosisabhängig auftreten kann.

Eine längerfristige Anreicherung und Konzentration der radioaktiv markierten Peptide in den Nieren können diese nachhaltig schädigen. Peptide und kleinere Proteine mit einem Molekulargewicht unter 60 kDa werden frei filtriert und passieren ungehindert die Glomeruli. Positiv geladene Peptide können die negativ geladene Basalmembran durch geringere elektrostatische Abstoßungen leichter passieren. Aus diesem Grund wird radioaktiv markiertes Big-Gastrin in viel größeren Mengen in den Nieren angereichert als Minigastrin (BEHR et al. 1999c). Die Peptide werden zunächst im proximalen Tubulus aus dem Primärharn reabsorbiert (MOGENSEN und SØLLING 1977). Positiv geladene Proteine lagern sich besser an die negativ geladene Zelloberfläche an und werden leichter reabsorbiert. Der Nachweis von mRNA des CCK-B-Rezeptors in humanen und tierischen Nieren lässt noch weiter Resorptionsmechanismen vermuten, die bis heute aber nicht hinreichend geklärt sind (WANK et al. 1994). In den Tubuluszellen werden die aufgenommenen Peptide in den Lysosomen verstoffwechselt. Die Peptide werden proteolytisch in Spaltprodukte zerlegt und dann sowohl in das Blut und teilweise auch in den Urin abgegeben. Obwohl Gastrin ein C-terminales Polyglutamat besitzt und damit dem Peptid negativ geladene Eigenschaften verleiht, kann es trotzdem zu einer Anreicherung im renalen Parenchym kommen.

Das Minigastrin ist durch die Kopplung an den Chelator in der Struktur soweit verändert, dass es in den Lysosomen verbleibt und die Radioaktivität in den Zellen kumuliert (SHARKEY et al. 1997, STEIN et al. 1997, DUNCAN und WELCH 1993).

In der Diagnostik mit niedrigen Aktivitäten sind Spätfolgen nicht zu erwarten. Bei den viel höheren therapeutischen Dosierungen kann es zu morphologischen und funktionellen Beeinträchtigungen der Nieren kommen. Aus tierexperimentellen Arbeiten geht hervor, dass das Spektrum von leichten Funktionsstörungen wie Kreatininerhöhungen bis zum Vollbild der strahleninduzierten Nephropathie mit Sklerosierungen der Tubuli und Glomeruli reichen kann (MOSTOFI 1966).

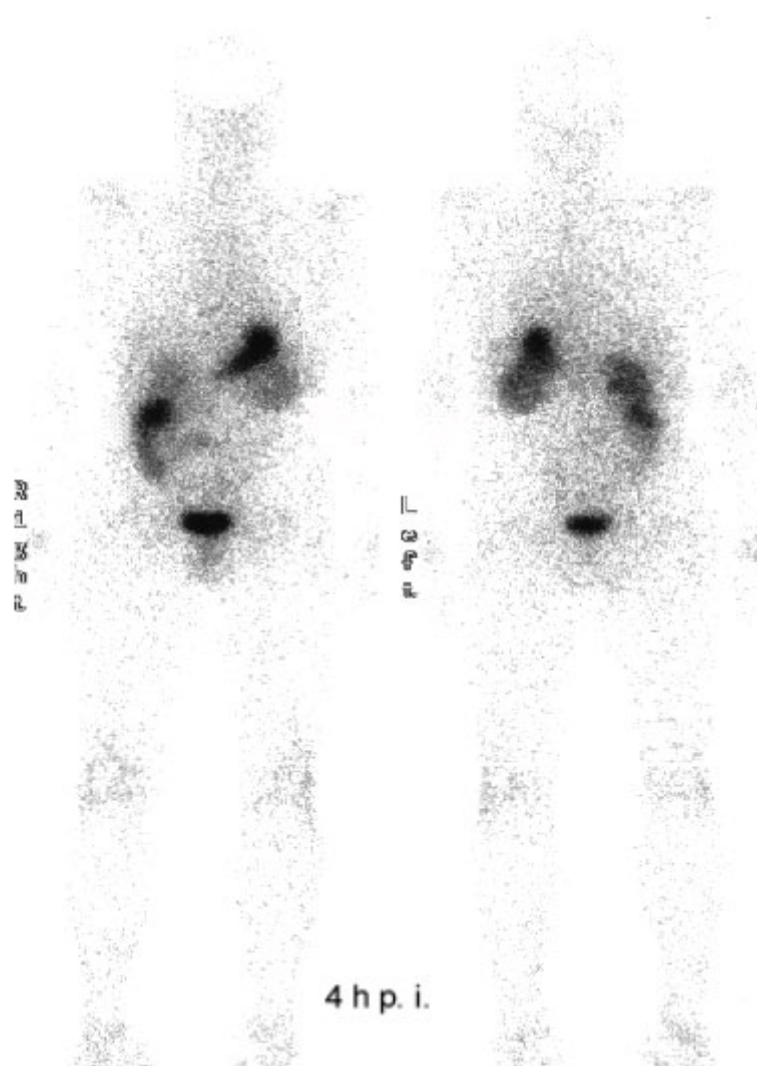


Abbildung I-3: Ganzkörper-Szintigraphie mit ^{111}In -D-Glu-Minigastrin. Deutlich zu erkennen ist die Aufnahme des Peptids in Magen, Gallenblase und in den Nieren. (BEHR 1999a)

In einer ersten Studie mit ^{90}Y -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotid (DOTATOC), einem Somatostatin-Analogon, traten bei vier von 29 Patienten myelo- und nephrotoxische Nebenwirkungen auf. Die kumulative Nierendosis lag bei vier Patienten über 7400 MBq/m². Zwei Patienten erlitten eine Niereninsuffizienz mit persistierend erhöhten Kreatininwerten, während die anderen beiden Patienten seit der Therapie dialysepflichtig sind (OTTE et al. 1999). In einem weiteren Fall führte schon eine kumulative Nierendosis von 5659 MBq/m² ^{90}Y -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Octreotid zu einer terminalen Niereninsuffizienz (CYBULLA et al. 2001).

I.5 Die Strahlennephropathie

Die Strahlennephropathie stellt kein neues Krankheitsbild dar. Bereits 1904 beschrieben Baermann und Linser anhand einer beobachteten Albuminurie die Auswirkungen von Röntgenstrahlen auf die Nieren (BAERMANN und LINSER 1904). Ein Jahr später konnten die ersten histopathologischen Schnittserien der Nieren vorgelegt werden (SCHULZ und HOFFMANN 1905, BUSCHKE und SCHMIDT 1905). Dessen ungeachtet wurde insbesondere in den ersten zwei Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts sehr kontrovers über die Auswirkung von energiereicher Strahlung auf die Nieren diskutiert. KRAUSE und ZIEGLER (1906) stufen die Nieren für sehr strahlenresistent ein, während im gleichen Zeitraum EDSALL et al. (1906) durch klinische und pathologische Beobachtungen gezeigt haben, dass die Nieren als radiosensitiv einzustufen sind und sie bei bestehenden Vorerkrankungen durch Röntgenstrahlen stark in ihrer Funktion beeinträchtigt werden können.

Den ersten klinisch dokumentierten Fall einer strahleninduzierten Nephropathie beschrieb Domagk 1927, bei dem ein 9 Jahre altes Mädchen aufgrund einer Mesenteriallymphadenitis einer hohen Strahlendosis ausgesetzt wurde und 6 Monate später an einem Nierenversagen verstarb. Im Verlauf ihrer Erkrankung trat eine schwere lokale Hautrötung und eine Albuminurie mit Hyalinzyklindern auf. Der Autopsiebericht ergab eine Verkleinerung der Nieren mit einer Tubulusatrophie, einer Verdickung der Bowman Kapsel sowie einer Hyalinablagerung in den Wänden der Arterien (DOMAGK 1927).

In den nachfolgenden Jahren mehrten sich die Berichte über Schäden an Nieren infolge einer Röntgenbestrahlung (DAVID 1926, HARTMANN et al. 1926, FELS 1935, HARTMANN 1939). Mit Beginn der 50er Jahre beschäftigten sich mehrere Forschergruppen mit den Auswirkungen von Röntgenbestrahlungen der Nieren (KUNKLER et al. 1952, LUXTON 1953, REDD 1960, SARRE und MOSER 1962, MOSTOFI 1966, MADRAZO und CHURG 1976, KAPUR et al. 1977). Man prägte den Begriff der Strahlennephritis.

Nach heutiger Lehrmeinung gehören die Nieren zu den strahlensensitivsten Organen des menschlichen Körpers (BLAKE 1965). Aus zahlreichen tierexperimentellen (Ratte) und klinischen Untersuchungen ist bekannt, dass nach Überschreiten der sogenannten Toleranzdosis (TD 5/5), die mit 15 bis 17 Gy angegeben wird, eine Nierenschädigung auftritt (LUXTON und KUNKLER 1964, WÖLLGENS et al. 1971).

Das heutige Wissen über die strahleninduzierte Nephropathie stützt sich auf Beobachtungen und Experimente, die mit Röntgenstrahlen durchgeführt wurden. Es liegen bis heute aber nur sehr wenige Ergebnisse über Nierenschäden vor, die durch andere Strahlungsarten hervorgerufen werden. Die metabolische Endoradiotherapie kann zu nachweislichen Nierenschäden führen. Dabei ist aber bis heute nicht bekannt, ob Auger/Konversionselektronen-Emitter, α -, β - oder γ -Strahler vergleichbare Veränderungen hervorrufen.

I.6 Klassifizierung der Strahlenneuropathie

Ionisierende Strahlen können zu sehr vielfältigen morphologischen Veränderungen der Niere führen. Die Vielzahl der Läsionen sind durch zahlreiche Faktoren bedingt. Die Übergänge von einer leichten Funktionsstörung bis zum Vollbild der Strahlenneuropathie sind fließend. Der Zeitpunkt der histologischen Untersuchung erhält somit einen sehr hohen diagnostischen Stellenwert. In der Regel werden beim Menschen erst die späten Stadien der Strahlenneuropathie erkannt und die Nieren werden hauptsächlich erst bei der Autopsie untersucht. Zu diesem Zeitpunkt handelt es sich meistens schon um sehr komplexe Läsionen, bei denen sich sowohl vaskuläre, tubuläre, als auch glomeruläre Veränderungen nachweisen lassen. Die Strahlendosis wird als ein wichtiger Faktor beurteilt, wobei die Höhe der applizierten Aktivität die Zeit der Ausbildung der Nephropathie erheblich beeinflusst. Die Art der Läsion wird durch eine höhere Strahlendosis letztlich nicht verändert (MADRAZO und CHURG 1976).

Entscheidend ist auch die Nierenfunktion vor Beginn der Bestrahlung, sowie der Anteil des bestrahlten Nierengewebes. Eine zusätzliche Zytostatikatherapie mit Actinomycin D und Vincristin, unterhalb der Nierentoxizität führt zu einer erhöhten Strahlensensibilität (GIBSON et al. 1977). Des weiteren sind morphologische Unterschiede zwischen verschiedenen Spezies beschrieben worden (MOSTOFI 1966).

Das Ausmaß der Nierenschädigung lässt sich sowohl nach klinischen (LUXTON 1953) als auch morphologischen Kriterien beurteilen (SARRE und MOSER 1962, MOSTOFI 1966). Die Terminologie ist sehr uneinheitlich, weil viele Einzelfälle untersucht und individuelle Abweichungen berücksichtigt wurden. Klinisch spricht man von einer

akuten und chronischen Strahlennephritis (LUXTON 1953), histopathologisch von Arteriosklerose und -nekrose, Bestrahlungsnephrofibrose (SARRE und MOSER 1962), Nephroendotheliose, sklerosierender Nephrose und einer Nephroglomerulose (MOSTOFI 1966). Sogar der Begriff „Strahlennephritis“ wird in neueren Untersuchungen vermieden und man spricht heute eher von einer „Strahlennephropathie“, weil im akuten wie auch im chronischen Stadium keine eindeutigen histologischen Entzündungszeichen gefunden werden konnten (WHITE 1975, FAJARDO et al. 1976).

I.6.1 Nephroendotheliose

Patienten, die mit einer geringen Strahlendosis im Bereich der Nieren bestrahlt wurden, entwickeln vereinzelt eine Proteinurie (LUXTON 1953). Klinisch wurden Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate, des renalen Plasmaflusses, und der Tubulusfunktion beschrieben. Man nimmt an, dass es sich dabei um Schädigungen des Endothels und Epithels handelt und dass ein Ödem die Stauung und die Proteinurie hervorruft. Histopathologisch zeigen die Nieren keine Veränderungen. Die Veränderungen sind reversibel, jedoch ist die Reversibilität von der gesamten Strahlendosis abhängig.

I.6.2 Sklerosierende Nephrose

Die sklerosierende Nephrose lässt sich weiterhin in unterschiedliche Schweregrade unterteilen.

Bei der leichten Form bleiben die Patienten über Monate bis Jahre symptomfrei, eine leichte Proteinurie ist aber nachweisbar. Die Größe der Nieren nimmt deutlich ab (MADRAZO und CHURG 1976), ihre Architektur bleibt aber erhalten. Histologisch sehen Gefäße und Tubuli bei der HE-Färbung normal aus. Bei PAS und Trichrom-Färbungen erscheinen die Tubuli verkleinert und fibrosiert. Ebenfalls ist eine leichte Gefäßsklerose und eine interstitielle Fibrose nachweisbar.

Bei einer höheren Strahlendosis oder einer gesteigerten Empfindlichkeit der Nieren treten schwerere Schäden auf. Je nach Ausmaß der Schädigung kommt es zu einer

Hypertonie, einer Anämie und einer Albuminurie mit zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion. Die Patienten leiden oft viele Jahre mit einer chronischen Niereninsuffizienz und/oder einer Hypertonie. Die makroskopischen und mikroskopischen Schäden entsprechen in ihrer Art den Veränderungen der leichten sklerosierenden Nephrose, jedoch in einem weit fortgeschrittenen Stadium. Bei Bestrahlung der ganzen Niere, ist sie klein und narbig verändert. Die Läsionen können aber auch zonal auftreten. Liegen nur Segmente im Bestrahlungsfeld, sind diese Felder scharf demarkiert (MADRAZO und CHURG 1976). Histopathologisch finden sich eine schwere interstitielle Fibrose und eine Tubulusatrophie. Vereinzelte inflammatorische Zellen sind nur im Interstitium nachzuweisen, andere nennenswerte entzündliche Infiltrate sind nicht zu beobachten (MADRAZO und CHURG 1976). Die Glomeruli sind mehrheitlich intakt, obwohl einige Glomeruli auch hyalinisiert sind. Es besteht eine mäßige bis schwere Gefäßsklerose.

I.6.2.1 Pathogenese

RUBIN und CASARETT (1968), sowie VERHEIJ et al. (1994) und BOERMAN et al. (2001) führen die vaskulären Veränderungen direkt auf die Bestrahlung zurück. Sie sind in der Regel die ersten morphologischen Veränderungen, die auch isoliert auftreten können. Die Tubulusschädigung ist zum größten Teil eine Folge der ionisierenden Strahlung, teilweise aber auch sekundär durch den Gefäßschaden bedingt (HOOPES et al. 1985, JORDAN et al. 1978, PHILLIPS und ROSS 1973). Zeitlich gesehen treten die tubulären Veränderungen nach einem vaskulären Schaden auf. Die Veränderungen der Glomeruli sind größtenteils durch die tubulären und vaskulären Schädigungen bedingt und entwickeln sich deutlich später.

Luxton beschrieb diesen Prozess als chronische Strahlennephritis. Sie kann sich primär entwickeln oder auch bei einer hohen Strahlendosis sekundär aus der akuten Strahlennephritis hervorgehen (LUXTON 1953).

I.6.3 Nephroglomerulose

Die Nephroglomerulose, oder auch akute Strahlennephritis (LUXTON 1953) ist sehr viel seltener als die chronische Verlaufsform. Es handelt sich hierbei um einen sehr schweren Symptomkomplex mit Proteinurie, Anämie, Hypertonie, Gesichts- und Knöchelödemen, sowie Belastungsdyspnoe, Kopfschmerzen und progredienter Niereninsuffizienz. Makroskopisch sind die Nieren hochrot geschwollen. Petechiale Blutungen können vorhanden sein. Die Glomeruli erscheinen groß und zellarm. Eine große Menge PAS-positives Material befindet sich in den Kapillarlumen (ROSEN et al. 1964), in den mittleren und kleinen Arterien zeigen sich Intimaverdickungen, Thrombosen und Fibrinablagerungen (JAENKE et al. 1993). Die Endothelzellen zeigen auffällig viele Vakuolen im Zytoplasma, Fetttropfen und eine irreguläre Chromatinstruktur (MADRAZO und CHURG 1976). Das Interstitium und die Endothelzellen stellen sich elektronenmikroskopisch als ödematös geschwollen dar.

I.6.4 Nekrotisierende Vaskulitis

Eine nekrotisierende Vaskulitis kann zusätzlich zu einer sklerosierenden Nephrose oder Nephroglomerulose auftreten und die Prognose sehr ungünstig beeinflussen. Klinisch tritt die nekrotisierende Vaskulitis als maligne Hypertonie in Erscheinung (LUXTON 1953).

I.7 Therapie und Prognose der Strahlenneuropathie

Die metabolische Endoradiotherapie ist eine sehr neue Therapieform und die Nierenschäden, die durch diese Therapie hervorgerufen werden, sind bisher ein seltenes Krankheitsbild. Eine adäquate Therapie speziell für diese Form der Nephropathie existiert noch nicht. Alle bisher bekannten therapeutischen Ansätze basieren daher auf Untersuchungen mit Röntgenstrahlen.

Bei der Strahlenneuropathie handelt es sich um eine langsam fortschreitende Erkrankung, die sich bis heute einer kausalen Therapie entzieht. Symptomatisch kann zum Beispiel eine auftretende renale Anämie mit Bluttransfusionen oder auch

mit einer Erythropoetinsubstitution gebessert werden (COHEN et al. 1993, CYBULLA et al. 2001). Der sich entwickelnden renalen Hypertonie kann mit Antihypertensiva entgegenwirkt werden (ARNEIL et al. 1974). Die gelegentlich auftretenden Ödeme können mit Diuretika behandelt werden. Kortikoide verlangsamen durch ihre antiproliferative Wirkung die Fibrosierungsvorgänge des Nierenparenchyms ohne jedoch den Progress zu stoppen (SCHREINER und GREENDYKE 1959).

Als Ultima ratio kann zum Beispiel eine einseitige Nephrektomie zur Kompensation der renalen Hypertonie in Erwägung gezogen werden, sofern die kontralaterale Niere eine normale Funktion aufweist (DEAN und ABELS 1944).

Obwohl die Reduzierung der renalen Strahlendosis auch das Risiko einer strahleninduzierten Nephropathie verringert, ist ein vollständiger Schutz der Nieren mit den heute existierende Substanzen, die begleitend zur Endoradiotherapie eingesetzt werden, nicht erreichbar. Speziell für die metabolische Endoradiotherapie sind daher neue Ansätze zu untersuchen.

I.7.1 Erster therapeutischer Ansatz:

- Verwendung verschiedener Strahlungsarten

Das Peptid D-Glu¹-Minigastrin kann mit den verschiedensten Nukliden markiert werden. Die zur Verfügung stehenden Emitter besitzen unterschiedliche physikalische Eigenschaften. Wichtige Faktoren sind die Strahlungsart, die Energie, der lineare Energietransfer (LET) und die Gewebepenetration.

Eine besondere Rolle spielt dabei der lineare Energietransfer, der die pro Längeneinheit abgegebene Energie angibt. Gemessen wird der lineare Energietransfer in keV/μm. Bei gleicher Energie ist die Wegstrecke, die das emittierte Teilchen im Gewebe oder auch in Wasser zurücklegen kann, um so kürzer, je höher der lineare Energietransfer ist. Die Ionisationsdichte (Ionisierungen/Wegstrecke) steigt mit dem linearen Energietransfer an. Einen sehr hohen linearen Energietransfer (> 10 keV/μm) besitzen Auger/Konversionselektronen-Emitter (*high LET*). Ihre emittierten Teilchen dringen nur wenige Nano- bis Mikrometer in das Gewebe ein, besitzen zugleich aber eine hohe Ionisationsdichte. In der Nuklearmedizin sind Indium (¹¹¹In) und Gallium (⁶⁷Ga) von Bedeutung, weil sie einerseits zusätzlich γ-Strahlung emittieren und so szintigraphisch nachweisbar sind,

und andererseits daneben leicht verfügbar sind. Auch α -Strahler haben einen hohen linearen Energietransfer, die Eindringtiefe der Heliumkerne liegt bei 20-100 μm , abhängig von der Energie des verwendeten Emitters. Die emittierten Elektronen, die von β -Strahlern ausgesandt werden, haben eine größere Reichweite im Gewebe und eine geringere Ionisationsdichte (*low LET*), dabei liegt ihre Reichweite bei mehreren Millimetern.

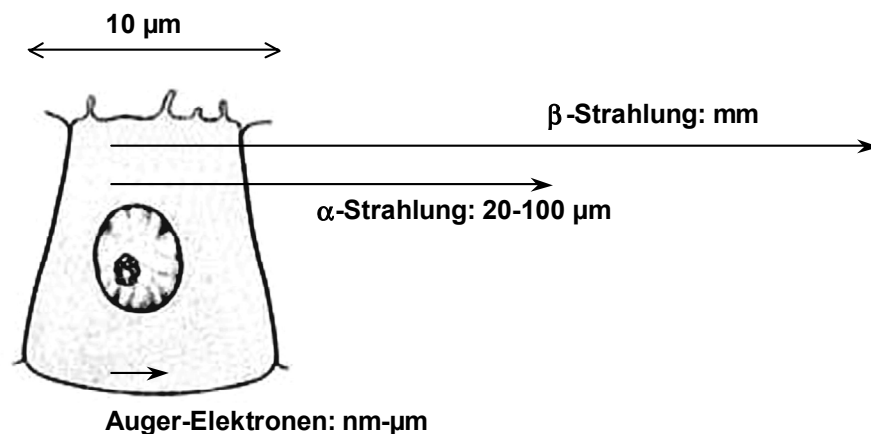


Abbildung I-4: Reichweite emittierter Strahlung in menschlichem Gewebe. (verändert nach Béhé 1999)

Diagnostisch werden möglichst reine γ -Strahler (*low LET*) mit einer kurzen Halbwertszeit eingesetzt ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). Die γ -Strahlung durchdringt das Weichteilgewebe fast ungehindert und kann außerhalb des Körpers szintigraphisch detektiert werden. Die Strahlenexposition des Patienten ist dabei gering. Die Endoradiotherapie nutzt Emitter mit einem höheren linearen Energietransfer, um auf kurzer Distanz eine hohe Energiedosis zu applizieren.

I.7.2 Zweiter therapeutischer Ansatz:

- Antioxidantien

Mit der Entdeckung der durch freie Radikale ausgelösten oxidativen Prozesse wuchs das Interesse an Substanzen, die die Oxidation eines Substrats verhindern oder verzögern können (HALLIWELL 1990). Antioxidantien wirken als Radikalfänger (*radical*

scavenger) (SIES et al. 1992) und können freie Radikale für den Stoffwechsel unschädlich machen.

I.7.2.1 Amifostin

In der Zeit von 1959 bis 1973 wurden am Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) über 4400 Substanzen auf ihre radioprotektiven Eigenschaften getestet. Die United States Army initialisierte das Programm mit der Zielsetzung, Stoffe gegen unkontrollierte Strahlenexposition, wie sie bei Astronauten im All oder bei Einsatz von Nuklearwaffen auftreten, zu finden (WEISS 1997). Die wichtigsten Errungenschaften des Programms bestanden in der Entwicklung von WR-2721 (Amifostin, Ethyol) und verwandter Phosphorothioate (DAVIDSON et al. 1980). Heute wird Amifostin als Radikalfänger in der Onkologie und Strahlentherapie gegen die myelo-, nephro- und neurotoxischen Effekte von Platinverbindungen und radioaktiven Substanzen verwendet (PETERS und VAN DER VIJGH 1995). In Deutschland ist Amifostin zur Reduktion des neutropenischen Fiebers bei Kombinationstherapie von Cisplatin und Cycophosphamid bei Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (Stadium III oder IV nach FIGO) zugelassen. Weiterhin kann es zum Schutz vor einer Nephrotoxizität von Patienten eingesetzt werden, die zur Behandlung von soliden Tumoren eine Chemotherapie mit Cisplatin (60-120 mg/m² KO) erhalten.

I.7.2.2 Aktivierung und Wirkungsmechanismus von Amifostin

Amifostin (S-2-[(3-Aminopropyl)amino]ethylidihydrogenmonothiophosphat) gehört zu der Gruppe der Aminothiole. Es ist selber eine phosphorylierte Arzneimittelvorstufe, die erst durch die membranständige Alkalische Phosphatase zum aktiven Metaboliten dephosphoryliert werden muss. Durch diese Dephosphorylierung entsteht aus Amifostin die Substanz WR-1065 (2-[(3-Aminopropyl)amino]ethanethiol), die eine freie Thiolgruppe aufweist und selber wieder oxidiert werden kann (VAN DER VIJGH und PETERS 1994).

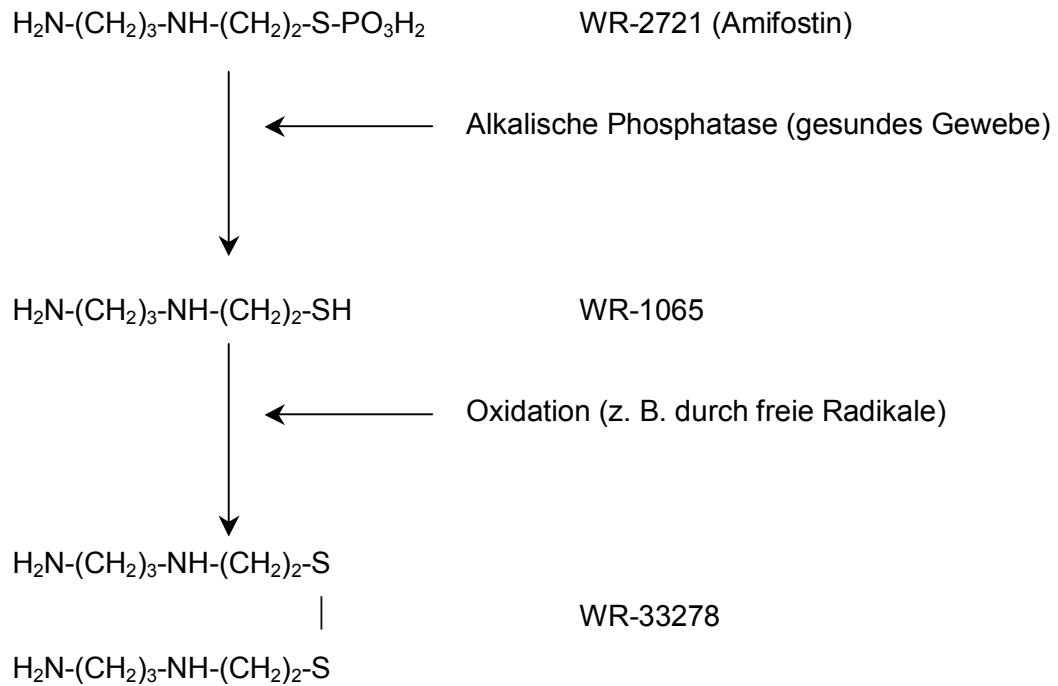


Abbildung I-5: Strukturformel und Aktivierung von Amifostin. (modifiziert nach VAN DER VIJGH und PETERS 1994)

Die Thiolgruppe des WR-1065 ist in der Lage, freie Radikale, die durch Wechselwirkungen von ionisierender Strahlung mit Wasser entstehen, abzufangen oder kann als Protonendonator für DNA-Reparaturvorgänge zur Verfügung stehen. Die Bestrahlung menschlicher Zellen führt zu einer vermehrten Bildung von freien Radikalen, die dann für ein Großteil der Zellschäden verantwortlich sind. Eliminiert man diese freien Radikale, werden auch die Strahlenschäden reduziert (YUHAS und STORER 1969). Amifostin besitzt eine gute protektive Wirksamkeit in Leber, Nieren und Dünndarm, weil diese Organe eine hohe Aktivität der Alkalischen Phosphatase aufweisen und Amifostin zu dem wirksamen Metaboliten WR-1065 dephosphorylieren (MORI et al. 1984).

Soffwechselstudien mit Balb/c Mäusen haben gezeigt, dass Amifostin nach intraperitonealer Gabe (365 mg/kg Körpergewicht) fünf Minuten später die höchsten Konzentrationen im Blut aufweist. 30 Minuten nach der Injektion fällt die Serumkonzentration bereits auf $1/10$ der Höchstkonzentration ab. Die stärkste Anreicherung von WR-1065 fand in den Nieren statt (2195 $\mu\text{mol/kg}$). Außerdem reicherte es sich noch in höheren Konzentrationen in Leber (965 $\mu\text{mol/kg}$), Herz (739 $\mu\text{mol/kg}$) und Dünndarm (739 $\mu\text{mol/kg}$) an (SHAW et al. 1994).

Amifostin ist wirksamer in normalem Gewebe als in Tumoren. Die bessere vaskuläre Versorgung des gesunden Gewebes trägt zur Mehranreicherung von Amifostin bei (MILLAR et al. 1982). Auch die höhere Aktivität der Alkalischen Phosphatase und ein höherer pH-Wert begünstigen die Konversion von Amifostin in gesundem Gewebe (PETERS und VAN DER VIJGH 1995). Im Gegensatz dazu können Tumorzellen nur über Diffusion Amifostin aufnehmen. Normale Zellen hingegen nehmen Amifostin entgegen des Konzentrationsgradienten aktiv auf und können es so in größeren Mengen intrazellulär anreichern (YUHAS 1980a). Insgesamt kommt es zu einer 50- bis 100-fach höherer Anreicherung von Amifostin in gesunden Zellen im Vergleich zu den Tumorzellen (HEIDENREICH et al. 1999).

Durch Oxidation der freien Thiolgruppe des WR-1065 entsteht das symmetrische Disulfid WR-33278. Weitere Metabolite des Amifostins sind Cysteamin, thiolhaltige Proteine und gemischte Disulfide. Neben dem Hauptmetaboliten WR-1065 weisen aber auch die anderen Stoffwechselprodukte einen zytoprotektiven Effekt auf (CAPIZZI 1996).

I.7.2.3 Radioprotektion der Nieren durch Amifostin

Mehrere Studien zeigen, dass Amifostin die Nephrotoxizität von Chemotherapeutika reduziert und auch radiotoxische Schäden minimieren kann. Amifostin reduziert dabei aber nicht die gewünschte Wirkung der radioaktiven Strahlung bzw. der Chemotherapeutika auf den Tumor (WASSERMAN 1999).

Die Vorbehandlung mit Amifostin (entweder 100 oder 200 mg/kg i. p.) vermindert Nephrotoxizität um den Faktor 1,2 bis 1,7 (YUHAS und CULO 1980, CARFAGNA et al. 1990). Die Nierenprotektion durch Amifostin ist linear dosisabhängig. Die histologischen Untersuchungen zeigten im Vergleich weit weniger tubuläre Schädigungen. Ein negativer Einfluss des Amifostins auf die therapeutische Wirkung des Cisplatins wurde bei diesen Experimenten nicht beobachtet (YUHAS und CULO 1980, YUHAS et al. 1980).

In einer Studie des Free University Hospitals (Amsterdam, Niederlande) beobachteten die Forscher eine zeitabhängige Nierenprotektion des Amifostins (TRESKES et al. 1992a). Wurde Amifostin fünf oder 30 Minuten vor Cisplatin verabreicht, so schützte es die Mäuse gleichermaßen vor der nephrotoxischen

Wirkung des Cisplatins. Bei der Gabe Amifostins 30 Minuten nach Ende der Cisplatininfusion, unterblieb der protektive Effekt. Aus dieser Beobachtung wurde gefolgert, dass die wirksamen Metabolite eher Schäden vorbeugen können als einen bereits eingetretenen zellulären Schaden zu reparieren (TRESKES et al. 1992b).

Cisplatin schädigt in erster Linie die renalen Tubuluszellen (DAUGAARD et al. 1988). Dabei entstehen freie Radikale, die zu den DNA-Schäden führen (LIU et al. 1992). Die Alkalische Phosphatase ist primär am Bürstensaum der proximalen Tubuli lokalisiert und überführt Amifostin durch eine schnelle intrazelluläre Dephosphorylierung in die aktive Form. Amifostin bindet in den Tubuluszellen diese freien Radikale und reduziert die Cisplatin-induzierte Nephrotoxizität (WALKER und GALE 1981).

I.7.2.4 Vitamine als Radikalfänger

Der menschliche Organismus verfügt über zahlreiche enzymatische und nicht-enzymatische Systeme zur Neutralisation freier Radikale. Zu den enzymatischen Schutzmechanismen werden Enzyme wie die Superoxiddismutase, die Katalase und die Glutathionperoxidase gezählt (FREEMAN und CRAPO 1982). Die Aktivitäten der Enzyme werden sehr genau reguliert, um die Konzentration an freien Radikalen in den Zellen auf einem niedrigen Niveau zu halten (HARRIS 1992). Zum nicht-enzymatischen System gehören β -Karotin, α -Tocopherol, Ascorbinsäure (MACHLIN und BENDICH 1987), Harnsäure und Glutathion (MEISTER 1988). Die Aufgabe der Antioxidantien ist es, die Bildung von Radikalen und ihrer Wirkung zu unterdrücken, sowie Zellschäden zu reparieren.

Die Ascorbinsäure ist das wichtigste Antioxidans der extrazellulären Flüssigkeit. Sie ist in der Lage, freie Radikale in der wässrigen Phase abzufangen und schützt so Membranen vor einer Lipidperoxidation (FREI 1991). Des weiteren fällt der Ascorbinsäure eine wichtige Rolle in der Regeneration des oxidierten Vitamin E zu (Sies et al. 1992). Die Vitamine A und E gehören zu den lipidlöslichen Vitaminen. α -Tocopherol ist dabei das bedeutendste der lipophilen Vitamine (RICE und KENNEDY 1988) und hemmt direkt die Lipidperoxidation der Zellmembranen (MCCAY 1985). Vitamin A hingegen ist ein schwächerer Radikalfänger, interagiert aber synergistisch mit Vitamin E.

System	Verbindung	Bemerkung
Nicht-enzymatisch	α -Tocopherol	Unterbricht Radikalketten
	β -Karotin	Reagiert mit reaktivem O_2 , unterbricht Radikalketten
	Ascorbat	Verschiedene antioxidative Funktionen
	Glutathion	Verschiedene antioxidative Funktionen
	Harnsäure	Radikalfänger
Enzymatisch	Superoxiddismutasen	Verschiedene Isoformen, Bildung von H_2O_2
	Glutathionperoxidasen	Verschiedene Isoformen, Abbau von Peroxiden
	Katalase	Abbau von H_2O_2
Enzymatische Hilfsmechanismen	Glutathion-S-Transferasen	Konjugationsenzyme
	Glucuronyltransferasen	Konjugationsenzyme
	Glutathionsreduktase	Glutathionregenerierung

Tabelle I-2: Verhinderung und Beseitigung oxidativer Schäden. (nach SIES 1993)

I.7.2.5 Selenit

Selen ist ein essentielles Spurenelement und funktioneller Bestandteil einer Reihe von Enzymen. Die Glutathionperoxidase gehört zu der Gruppe der Selenoproteine. Aufgebaut ist das Enzym aus vier gleichen Untereinheiten, die jeweils ein Selenatom als Selenozystein enthalten (ROTRUCK et al. 1973). In diesen aktiven Zentren werden Peroxide reduziert. Bei der Biosynthese dieser Selenoproteine wird unter Verwendung des Codons UGA, das normalerweise ein Stopcodon ist, ein Serylphosphat in das entstehende Protein eingebaut, aus dem durch Einbau von Selenit Selenozystein entsteht (CHAMBERS et al. 1986). Studien haben gezeigt, dass Selenit die Nephrotoxizität von Platinverbindungen reduzieren kann, wenn es

mindestens eine Stunde vorher gegeben wird (BALDEW et al. 1989). Dabei wird die Toxizität reduziert, ohne sich protektiv auf das Tumorgewebe auszuwirken (BERRY et al. 1984, VERMEULEN et al. 1993). Eine ausreichende Zufuhr von Selen ist essentiell für die Funktion der Glutathionperoxidase. Eine Unterversorgung mit Selen führt daher schnell zu einer Aktivitätsminderung des Enzyms (NÈVE 1991). Selen kann in Form von Natriumselenit ($\text{NaSeO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) appliziert werden.

I.7.3 Dritter therapeutischer Ansatz:

Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Forschungsergebnisse der letzten zehn Jahren zeigen, dass ein medikamentöser Eingriff in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) zu einer Verbesserung der Prognose der Strahlennephropathie führen kann.

I.7.3.1 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

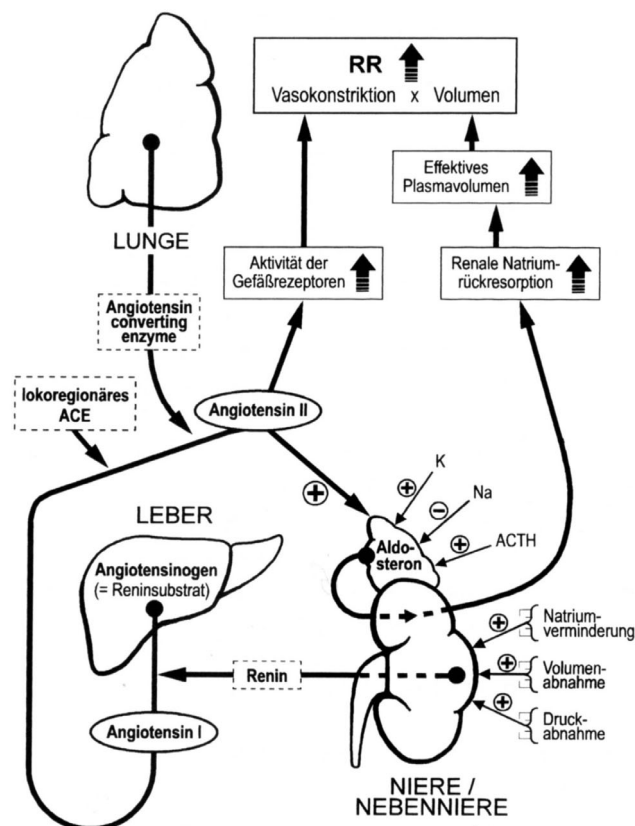


Abbildung I-6: Regelkreis des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System dient der Regulation des Blutdrucks sowie der Aufrechterhaltung des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts (SWALES 1979). Ihm stehen das Kallikrein- und das Kininsystem antagonistisch gegenüber. Alle Systeme stehen aber unter Kontrolle von hormonellen, nervalen und lokalen Einflüssen.

Eine der wichtigsten Voraussetzungen zur Aufrechterhaltung der Gewebepерfusion und eines normalen Blutdrucks ist die Normovolämie. Bei verminderter effektiver Füllung der zentralen Kreislaufabschnitte werden Rezeptoren aktiviert, deren Aktivierung zur Natriumretention beitragen. Dazu gehören neben den Osmorezeptoren im Stromgebiet der A. carotis (GANTEN et al. 1989) und den Volumenrezeptoren in den Vorhöfen des Herzens und den Lungenvenen die Barorezeptoren im juxtaglomerulären Apparat. In den granulierten epitheloiden Zellen des juxtaglomerulären Apparates wird die Protease Renin aus Prorenin gebildet und bei Abfall des Blutdrucks oder der Natrium-Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit über das Vas afferens ins Blut abgegeben. Ein physiologisch wichtiger Reiz ist außerdem die direkte Reninfreisetzung über β_1 -Adrenozeptoren (OPARIL und WYSS 1987).

Das Enzym Renin katalysiert die Bildung von Angiotensin I aus Angiotensinogen. Aus dem Decapeptid Angiotensin I entsteht durch eine weitere Spaltung das Octapeptid Angiotensin II (VANE 1975). Die Reaktion wird durch die Peptidyl-Dipeptidase *angiotensin converting enzyme* (ACE) katalysiert und läuft bevorzugt in der Lunge an den Membranen der Endothelzellen ab. Zusätzlich inaktiviert das *angiotensin converting enzyme* die vasodilatierenden Kinine (z. B. Bradykinin) in inaktive Peptide. Das Enzym wird deshalb auch synonym als Kininase II bezeichnet (ERDÖS 1975).

Angiotensin II entfaltet seine Wirkung sowohl als Hormon, als auch als Neurotransmitter. Im Vergleich zur noradrenergen Blutdruckregulation setzt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System erst verzögert ein, hält dann jedoch länger an. Bis heute sind zwei verschiedene Subtypen der Angiotensin II-Rezeptoren klassifiziert worden. AT₁-Rezeptoren (Angiotensin II Typ 1 Rezeptor) sind in vielen Geweben vorhanden, besonders in der Zona glomerulosa der Nebenniere und in glatten Muskelzellen der Blutgefäße. Sie gehören zu der Familie der G-Protein gekoppelten Transmembranproteinen und wirken über den Phosphatidylinositolzyklus auf die Erhöhung des intrazellulären Kalziums. Der AT₂-Rezeptor

(Angiotensin II Typ 2 Rezeptor) wird in vielen fetalen Geweben angetroffen. Nur wenig ist über die Funktion des Rezeptors bekannt, man vermutet, dass er beim Erwachsenen an der Wundheilung beteiligt ist.

Angiotensin II wirkt über den AT₁-Rezeptor vasokonstriktiv und ist wesentlich an der Blutdruckregulation des menschlichen Körpers beteiligt. Des weiteren fördert Angiotensin II die Aldosteronsynthese und -freisetzung. An den Nieren führt es zu einer Natrium- und Wasserretention und verstärkt die Zellproliferation der epithelialen und vaskulären glatten Muskelzellen. Auch die Durchblutung wird herabgesetzt, und die glomeruläre Filtrationsrate sinkt. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Angiotensin II neben seiner Hauptfunktion noch positiv auf die Adrenalinfreisetzung und auf die Noradrenalin synthese wirkt (ZIMMERMANN 1981), ebenso stimuliert es die Prostaglandin freisetzung (MCGIFF et al. 1970), die Proteinsynthese (GANTEN 1976) und die Zellproliferation (GILL et al. 1977).

Neben diesem zirkulatorischen System sind noch weitere lokale und eigenständige Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systeme in vielen Organen vorhanden (DAZAU 1988). In Niere und Nebenniere, Blutgefäßen, Herz, Gehirn und Hypophyse, Ovar, Uterus, Testes, sowie in Plazenta, Jejunum und Speicheldrüsen ist der Nachweis der mRNA von Angiotensinogen in vielen tierexperimentellen Untersuchungen gelungen. Auch das *angiotensin converting enzyme* ist in nahezu allen Organen nachweisbar (COHEN und KURZ 1982).

Die Hemmung solcher lokaler Renin-Angiotensin-Systeme spielt möglicherweise eine entscheidende Rolle bei der Langzeitwirkung der ACE-Hemmer (COHEN et al. 1983).

I.7.3.2 ACE-Hemmer

Die ACE-Hemmer stellen eine Wirkstoffgruppe dar, die das *angiotensin converting enzyme* kompetitiv hemmen. Die Hemmung des Konversionsenzym bewirkt einerseits eine verminderte Bildung des vasokonstriktorisch wirksamen Angiotensin II aus Angiotensin I und andererseits eine herabgesetzte Inaktivierung von Kininen. Diese Akkumulation von vasodilatierendem Bradykinin, Prostaglandin E₂ und Prosta-zyklin infolge der verminderten Inaktivierung spielt eine wesentliche Rolle bei der Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes (SCHRÖR et al. 1979, RÖSEN et al.

1983, SCHÖLKENS et al. 1988). Die genannten Mechanismen führen zu einer Vasodilatation und zu einem Absinken des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Erst bei langfristiger Einnahme zeigt sich die antiproliferative bzw. antihypertrophische Wirkung der ACE-Hemmer. Unter einer dauerhaften Therapie kann eine linksventrikuläre Hypertrophie verhindert werden (CLOZEL und HEFTI 1988, FERNANDEZ et al. 1984, FREEMAN et al. 1987). Eine nephroprotektive Wirkung kommt durch die Abnahme des intraglomerulären Druckes zustande, wodurch glomerulosklerotische Prozesse verlangsamt werden (MANN und RITZ 1988). Bei einer diabetischen Nephropathie sind die Mikroalbuminurie und Proteinurie unter langfristiger ACE-Hemmung ebenfalls rückläufig (HOMMEL et al. 1986, TAGUMA et al. 1985).

I.7.3.3 Das RAAS bei strahleninduzierter Nephropathie

Ein Anstieg der Reninkonzentration im Serum und damit eine Beteiligung des zirkulatorischen Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems konnte bisher nicht bei der strahleninduzierten Nephropathie erbracht werden (JONGEJAN et al. 1987, ROBBINS et al. 1989). Andererseits konnte aber nachgewiesen werden, dass es in einem Modell der renovaskulären Hypertonie zu einem Anstieg der Aktivität des lokalen RAAS im Endothel von renalen arteriellen Blutgefäßen kommt (ROBERTSON et al. 1986). Eine Beteiligung des lokalen RAAS an der Entstehung und Aufrechterhaltung der Nephropathie ist wahrscheinlich, weil die ACE-Hemmer das Ausmaß und die Schwere einer Strahlennephropathie reduzieren können (BYWATERS et al. 1994). Des weiteren konnte gezeigt werden, dass beobachtete hämodynamische Veränderungen nach Bestrahlung der Nieren mit Captopril gebessert werden konnten (ROBBINS und HOPEWELL 1986). MOULDER et al. (1993, 1996, 1997, 1998a, 1998b, 1998c) und COHEN et al. (1992, 1994, 1996a, 1996b, 1997, 1999, 2000) haben die bisher größte tierexperimentelle Studie über die strahlentherapeutisch induzierte Nephropathie und ihre Behandlung mit ACE-Hemmern durchgeführt. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass Captopril sehr effektiv in der Behandlung der Nephropathie ist, die besten Ergebnisse erzielten sie mit einer kontinuierlichen Gabe des ACE-Hemmers (MOULDER et al. 1998c), aber auch die Gabe nach mehreren

Wochen zeigt noch signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe, die nur bestrahlt, nicht aber mit Captopril behandelt worden war.

AT₁-Rezeptor-Antagonisten sind ebenso effektiv in der Behandlung der Strahlen-nephropathie (MOULDER et al. 1998c).

Die ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptor-Antagonisten senken den systemischen Blutdruck sowie den hydrostatischen Druck in den glomerulären Kapillaren (ANDERSON et al. 1988). Zusätzlich spielt Angiotensin II eine große Rolle in der Regulation des Zellwachstums renaler Zellen (NORMAN 1991). In Mesangiumzellen, glatten Muskelzellen der Gefäße, sowie tubulären und interstitiellen Zellen bewirkt Angiotensin II eine Aktivierung von Genen, die für Wachstumsfaktoren codieren (RUIZ-ORTEGA et al. 1994).

Die ACE-Hemmer und die AT₁-Rezeptor-Antagonisten konnten bisher im klinischen Einsatz jedoch nicht den gewünschten Effekt erzielen. In zwei dokumentierten Fällen musste bei einer Strahlenneuropathie die antihypertensive Therapie mit ACE-Hemmern bzw. AT₁-Rezeptor-Antagonisten abgebrochen werden. In einem Fall kam es zu einer ausgeprägten Hyperkaliämie (TURMAN et al. 1999), in dem anderen Fall wurde die Therapie aufgrund einer zunehmenden Nierenfunktionsverschlechterung abgebrochen (CYBULLA et al. 2001).

I.8 Aufgabenstellung

Die Möglichkeit, über Peptide Radionuklide direkt zu malignen Zellen zu transportieren, ist eine vielversprechende Methode, um Tumorerkrankungen zu behandeln. Die Schädigung von gesundem Gewebe ist dabei geringer, jedoch noch nicht ausgeschlossen. Die Nieren sind hierbei oft das dosislimitierende Organ. Strahleninduzierte Nephropathien, ausgelöst durch eine metabolische Endoradiotherapie, sind ein recht neues Krankheitsbild, weil erst in den letzten Jahren diese neuen Therapiekonzepte entstanden sind. Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es deswegen, erste Erfahrungen über die Verwendung verschiedener Strahlungsarten und ihre Auswirkungen auf die Niere zu untersuchen. Zusätzlich soll überprüft werden, ob die Therapieansätze, die aus der Strahlentherapie bekannt sind und bei der Behandlung der Strahlenneuropathie erste Erfolge zeigen, die strahleninduzierten Nebenwirkungen der nuklearmedizinischen Tumorthherapie mit Minigastrin ebenso reduzieren können. Weiterhin sollen histologische Untersuchungen die Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen interner und externer Bestrahlung aufzeigen.

Die Aufgabe bestand in der Untersuchung, ob die strahleninduzierte Nephropathie generell durch verschiedene Strahlungsarten und Antioxidantien primär zu vermeiden bzw. zu verringern ist und ob eine sich bereits in der Entwicklung befindende Strahlenneuropathie durch eine zusätzliche Gabe von Antihypertensiva noch günstig zu beeinflussen ist.

II MATERIAL UND METHODEN

II.1 Nuklearmedizinischer Teil

II.1.1 DTPA-D-Glu¹-Minigastrin

Für die Untersuchungen wurden ein Minigastrinderivat verwendet, das sich durch vorhergehende Untersuchungen als stabil gegenüber einer Serum-Peptidasen-Degeneration erwiesen hat. Eine hohe Affinität zum CCK-B-Rezeptor bei gleichzeitig vernachlässigbarer Bindung an den CCK-A-Rezeptor-Subtyp konnte identifiziert werden. Über DTPA bildet das Peptid einen Komplex mit Radiometallen aus, der auch eine gute Serumstabilität aufweist. DTPA-D-Glu¹ wurde gegenüber normalem DTPA als verbesserter Radiometallchelator entwickelt und identifiziert.



Abbildung II-1: Aminosäuresequenz des DTPA-D-Glu¹-Minigastrins.

Die Synthese erfolgte nach folgendem Schema:

Nuklid	DTPA-D-Glu ¹ - Minigastrin 10 ⁻⁴ M [μl]	Natrium- Acetatpuffer 0,5 M pH 5,4 [μl]	Aktivität [μCi]	Aktivität [μCi/100μl]	Firma
¹¹¹ In	50	3000	30'000	1'000	Mallinckrodt (Petten, NL)
⁹⁰ Y	10	500	5'000	1'000	MAP (Tikkakoski, Finnland)
²¹³ Bi	100	500	1'000	200	Kernforschungs- institut Karlsruhe

Tabelle II-1: Syntheschema zur Markierung des DTPA-D-Glu¹-Minigastrin.

Die Inkubationszeit des DTPA-D-Glu¹-Minigastrin mit dem jeweiligen Radiometall und den Natrium-Acetatpuffer beträgt bei 37°C 30 min. Die Qualitätskontrolle erfolgte über SepPak-C18 und HPLC. Die radiochemische Reinheit betrug in allen Fällen >90%.

Das Peptid DTPA-D-Glu¹-Minigastrin wurde in der Abteilung Nuklearmedizin der Universität Göttingen synthetisiert.

II.1.2 Tiermodell

Für die Untersuchungen wurden Charles River Nacktmäuse (Sulzfeld, Deutschland) verwendet. Obwohl es möglich ist, an diesen Mäuse xenotransplantierte Humantumore zu untersuchen, wurden in dieser Studie keine tumortransplantierten Tiere verwendet. Die Mäuse waren zu Beginn der Studie circa sechs Wochen alt. Die Tiere wurden mit pathogenfreier Nahrung ernährt (Altromin Zucht-/Haltungsfutter - Nackt-Ratten/Mäuse). Futter und Wasser wurden nicht reglementiert. Die Tiere wurden in Ställen zu maximal sechs Tieren pro Käfig gehalten.

II.1.3 Peptidinjektion

Zunächst wurden die Tiere wenige Minuten unter einer Wärmelampe gewärmt, so dass die dilatierten Schwanzvenen gut sichtbar wurden. Danach wurde den Tieren das markierte Minigastrin langsam intravenös in eine Schwanzvene injiziert.

II.1.4 Gruppenaufteilung

Die Tiere wurden nach zufälliger Auswahl in die entsprechenden Gruppen aufgeteilt. Als Radiopharmakon wurde bei allen Gruppen das DTPA-D-Glu¹-Minigastrin verwendet. Zu jeder Gruppe wurde eine Bezugsgruppe gebildet und unter den selben Bedingungen gehalten. Die Bezugsgruppen bestanden aus der identischen Anzahl von Tieren, die bei den Medikamentenstudien die gleiche Aktivität des Radiopharmakons erhielten, jedoch nicht medikamentös behandelt wurden.

Zusätzlich wurden Gruppen untersucht, die keine Aktivität erhielten, bei denen aber die Wirkung des Medikaments beobachtet wurde. Untersucht wurden die Wirkungen unterschiedlicher Strahler mit verschiedenen Aktivitäten, sowie verschiedene Medikamente. Die untersuchte Medikamentenwirkung wurde ausschließlich mit ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin getestet.

II.1.5 Verwendung verschiedener Emitter

Gegenstand der Untersuchung war die Nephrotoxizität von verschiedenen Emittern, die jeweils an das DTPA-D-Glu¹-Minigastrin gekoppelt wurden.

Als Beispiel für Auger/Konversionselektronen-Emitter wurde ^{111}In gewählt und in unterschiedlichen Aktivitäten appliziert. ^{213}Bi ist ein α -Strahler, der für medizinische Zwecke geeignet erscheint (BEHR et al. 1999b) und wurde stellvertretend für die Gruppe der α -Strahler untersucht. Darüber hinaus wurden die Nephrotoxizität der β -Strahler ^{90}Y untersucht. Unterschiedliche Aktivitäten der Emitter wurden appliziert. Die Markierung erfolgte nach dem oben genannten Schema.

II.1.6 Entwicklung der Strahlenneuropathie unter dem Einfluss von Antioxidantien

II.1.6.1 Amifostin

20 Minuten vor der Injektion von 500 μCi (18,5 GBq) ^{90}Y DTPA-D-Glu¹-Minigastrin wurden 200 μl der Amifostin-Lösung (500 mg Amifostin/9,5 ml 0,9% NaCl) intra-peritoneal injiziert. Dies entspricht einer Dosis von 200 mg/kg Körpergewicht (YUHAS 1980b, YUHAS et al. 1980).

II.1.6.2 Vitamine

Zur Untersuchung der Wirkung von Antioxidantien wurden die Vitamine A, E, und C appliziert.

Vitamin A und E wurden immer kombiniert verabreicht. Die Vitamine wurden mit Beginn der Peptidapplikation über drei Tage subkutan injiziert. Dazu wurden Vitamin A und Vitamin E zunächst in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und dann mit 0,9% NaCl im Verhältnis 1: 10 verdünnt. Injiziert wurden jeder Maus circa 60 IU Vitamin A und 0,3 IU Vitamin E pro Tag (BLUMENTHAL et al. 2000).

Eine zweite Gruppe erhielt die Vitamine A und E als eine fertige Emulsion der Firma Mucos Pharma mit 5500 IU/ml Vitamin A und 75 IU/ml Vitamin E. Die Emulsion wurde oral verabreicht. Die Tiere erhielten am Tag vor der Peptidgabe 60 µl der Emulsion, direkt vor der Injektion noch einmal 30 µl und an den folgenden neun Tagen noch einmal täglich 10 µl der Emulsion.

Vitamin C wurde im Trinkwasser gelöst. Untersucht wurde die Wirkung von 20 mg/l Ascorbinsäure auf die strahleninduzierte Nephropathie.

II.1.6.3 Selenit

Zusätzlich wurde die Wirkung von Selenit untersucht. Eine weitere Gruppe erhielt 20mg Selenit/l Trinkwasser (OVERVAD et al. 1985). Dies entspricht in etwa 2 mg Selen/kg Körpergewicht (BALDEW et al. 1989). Die Gabe des Selenits erfolgte zwei Tage vor der Injektion und wurde für weitere zehn Tage aufrechterhalten.

II.1.7 Therapeutische Beeinflussung des RAAS

Zur Untersuchung der ACE-Hemmer auf die Nierenfunktion wurde Captopril als ein Prototyp dieser Gruppe verwendet. Konzentrationen von 500 mg/l und 100 mg/l Captopril konnten gut im Trinkwasser gelöst werden (MOULDER et al. 1993, COHEN et al. 1996b). Folgende Therapieschemata wurden untersucht:

1. Alleinige Gabe von 500 mg/l Captopril
2. Alleinige Gabe von 100 mg/l Captopril
3. Injektion von 900 μCi ^{90}Y -D-Glu-Minigastrin und Gabe von 500 mg/l Captopril ab dem Tag der Injektion
4. Injektion von 750 μCi ^{90}Y -D-Glu-Minigastrin und Gabe von 500 mg/l Captopril ab dem Tag der Injektion
5. Injektion von 750 μCi ^{90}Y -D-Glu-Minigastrin und Gabe von 100 mg/l Captopril ab dem Tag der Injektion
6. Injektion von 500 μCi ^{90}Y -D-Glu-Minigastrin und Gabe von 100 mg/l Captopril zwei Wochen nach dem Tag der Injektion
7. Injektion von 500 μCi ^{90}Y -D-Glu-Minigastrin und Gabe von 100 mg/l Captopril vier Wochen nach dem Tag der Injektion

Neben den ACE-Hemmern besitzen auch die AT_1 -Rezeptor-Antagonisten (Sartane) eine Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Als AT_1 -Rezeptor-Antagonisten wurden Losartan und Candesartan verwendet. Beide Stoffe wurden im Trinkwasser gelöst, Losartan in einer Konzentration von 20 mg/l Trinkwasser (MOULDER et al. 1996) und Candesartan in einer Konzentration von 32 mg/l Trinkwasser (entspricht 10 mg/kg KG) (TRAYNOR und SCHNERMANN 1999). Um den alleinigen Einfluss von Candesartan auf die Harnstoffkonzentration im Serum zu untersuchen, wurde bei einer Gruppe das Medikament zweimal für 14 Tage abgesetzt, sobald die mittlere Blutharnstoffkonzentration über 50 mg/dl stieg.

II.1.8 Antihypertensiva

Eine ergänzende Möglichkeit in der Beeinflussung liegt darin, die Wirkung des Aldosterons auf die Nieren zu antagonisieren. Als Aldosteron-Antagonist wurde Spironolacton verwendet. Da Spironolacton lipophil ist und nicht im Trinkwasser gelöst werden konnte, wurde es unter das Futter gemischt. 50 mg Spironolacton auf 100 g Futter entsprechen circa 50 mg/kg KG (SANDER et al. 1992). Hierzu wurde das Futter fein zermahlen und in einer Schale in die Käfige gestellt, wobei darauf geachtet wurde, dass immer ausreichend Futter zur Verfügung stand. Zusätzliches Futter wurde nicht gegeben.

Des weiteren wurde die Wirkung von Antihypertensiva auf die Strahlenneuropathie untersucht. Dabei wurden analog zum Spironolacton die Antihypertensiva unter das Futter gemischt. Untersucht wurden der Kalziumantagonist Verapamil und der β -Adrenozeptor-Antagonist Propranolol. Bei beiden Medikamenten wurden 50 mg unter 100 mg Futter gemischt. Dies entspricht einer Konzentration von 50 mg/kg Körpergewicht bei einer täglichen Nahrungsaufnahme von 3 g.

II.1.9 Untersuchung der Blut Harnstoff/Stickstoff Konzentrationen und Messung des Gewichtes

Als Parameter für die Niereninsuffizienz wurden die Blut-Harnstoff/Stickstoff-Werte (BUN, *blood urea nitrogen*) und die Blut-Kreatinin-Werte herangezogen. Zur Untersuchung der Blut-Harnstoff/Stickstoff- und der Kreatinin-Werte wurde den Mäusen in regelmäßigen Abständen (in den ersten acht bis zwölf Wochen einmal wöchentlich, ab der zwölften Woche nur noch in 14-tägigem Abstand) 150 μ l Blut aus dem retroorbitalen Venenplexus abgenommen. Zu den gleichen Zeitpunkten wurde das Gewicht der Tiere bestimmt. Dieses Blut wurde dann bei 4000 U/min zehn Minuten lang zentrifugiert. 50 μ l Serum wurden mit 100 μ l 0,9% NaCl-Lösung verdünnt. Bis zur endgültigen Messung der BUN-Konzentrationen wurde das Serum bei 4°C aufbewahrt.

Die Messung der BUN-Konzentrationen wurde im Zentrallabor des Klinikums Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Oellerich durchgeführt.

II.1.10 Blutbilder

150 µl Blut wurden für die Blutbilder, wie oben schon beschrieben, aus dem retroorbitalen Venenplexus abgenommen und mit 220 µl EDTA-Lösung¹ versetzt. Die Auswertung erfolgte optoelektronisch (Fa. Bayer Diagnostics Technicon H3 RTC).

II.2 Pathologischer Teil

II.2.1 Untersuchungsmaterial

Im präfinalen Stadium der Niereninsuffizienz wurden die Tiere durch zervikale Dislokation getötet. Zur weiteren Untersuchung wurden die Nieren freigelegt und entnommen.

II.2.2 Fixierung und Entwässerung

Nach der Entnahme wurden die Nieren in einer gepufferten 3,7%igen Formalinlösung für mindestens 2 Tage fixiert. Danach erfolgte die Entwässerung der in Formalin fixierten Präparate für jeweils 12 Stunden in 70%igem Ethanol und anschließend in 80%igem Ethanol.

¹ **EDTA-Lösung:** In 100 µl NaCl werden 100 µl Glucose (Braun G5®) und 20 µl EDTA gelöst.

II.2.3 Einbettung

Für die Paraplasteinbettung durchliefen die Präparate nach der Fixierung und Entwässerung die folgenden Schritte in einem Einbettautomaten (Fa. Leica TP 1050):

- 90%iges Ethanol 4 h
- 95%iges Ethanol 4 h
- absolutes Ethanol 2 h
- absolutes Ethanol 2 h
- Isopropylalkohol 30 min
- Isopropylalkohol 30 min
- Histosol² 45 min
- Histosol 45 min
- Histosol/Paraplast³ 90 min
- Paraplast bei 66°C 5 h
- Paraplast bei 66°C 5 h

Mit Hilfe einer Paraffin-Ausgussstation (Fa. Leica EG 1160) wurden die Präparate in Paraplast bei 66°C eingebettet.

II.2.4 Anfertigung der Schnitte

4 µm dicke Paraffinschnitte wurden mit Hilfe eines Mikrotoms (Fa. Reichert-Jung Hn 40) angefertigt. Die Paraffinschnitte wurden auf Objektträger (Fa. Knittel-Gläser) aufgetragen und auf einer Heizplatte bei 39-42°C gestreckt. Es bietet sich an, zwei Schnitte auf einen Objektträger zu platzieren. Um saubere Arbeitsbedingungen zu schaffen, wurden Mikrotom, Heizplatte und alle weiteren Werkzeuge gründlich mehrmals mit Xylol und absolutem Ethanol gereinigt.

² **Histosol:** Firma Roth

³ **Paraplast:** Firma Sherwood

Die Paraffinschnitte wurden für 12 Stunden bei 37°C in einem Trockenschrank getrocknet. Hiernach konnten die Objektträger über einen längeren Zeitraum bei Raumtemperatur aufbewahrt und später weiterverarbeitet werden.

II.2.5 Hämatoxylin-Eosin-Färbung

II.2.5.1 Entparaffinierung

Zu Beginn wurden die Schnitte für 20 Minuten in einem Trockenschrank bei 80°C erwärmt, damit sich der größte Teil des Paraffins schon lösen konnte. Nachdem die Schnitte auf Raumtemperatur abgekühlt waren, konnte die tatsächliche Entparaffinierung beginnen:

- Xylol	5 min
- Xylol	1 min
- Xylol	1 min
- 100%iges Ethanol	1 min
- 100%iges Ethanol	1 min
- 96%iges Ethanol	1 min
- 96%iges Ethanol	1 min
- 70%iges Ethanol	2 min
- Aqua dest.	2 min

II.2.5.2 Hämatoxylin-Eosin-Färbung

- Mayers Häkalaun⁴ 5 min
- fließendes Wasser 5 min
- Aqua dest. 1 min
- Eosin⁵ ½ min
- Aqua dest. 1 min

II.2.5.3 Entwässerung

- 70%iges Ethanol 1 min
- 70%iges Ethanol 1 min
- 96%iges Ethanol 1 min
- 96%iges Ethanol 1 min
- 100%iges Ethanol 1 min
- 100%iges Ethanol 1 min
- Xylol 1 min
- Xylol 1 min
- Xylol 3 min

Die Präparate wurden nach der Färbung mit Eukitt⁶ eingedeckt.

II.2.6 Auswertung

Die histopathologische Auswertung der gefärbten Schnitte erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem Zentrum Pathologie der Universität Göttingen.

⁴ **Häkalaun:** In 1000 ml Aqua dest. werden 1 g Häkalaun, 0,2 g NaJO₃, 50 g Kalialaun, 50 g Chloralhydrat und 1 g Zitronensäure gelöst.

⁵ **Eosin:** In 1000 ml Aqua dest. werden 1 g Eosin und 0,5 ml Eisessig gelöst.

⁶ **Eukitt:** Firma O. Kindler

II.3 Statistische Auswertung

II.3.1 Toleranzbereiche

Die Toleranzbereiche für Gewicht und Harnstoffkonzentrationen wurden aus einem Normalkollektiv berechnet, das bei den Gewichten 100 Messpunkte und bei den Harnstoffkonzentrationen 165 Messpunkte umfasste. Neben dem errechneten Mittelwert wurde die zweifache Standardabweichung als Toleranzbereich gewählt.

II.3.2 Signifikanz der Überlebenszeiten

Um die Signifikanz der Überlebenszeiten zu berechnen wurde der Logrank Test verwendet. Der Unterschied wurde als signifikant angenommen, wenn der p-Wert kleiner als 0,05 war. Die mittlere Überlebenszeit wurde mitberechnet, aber bei den kleinen Gruppen nicht weiter berücksichtigt.

II.3.3 Graphische Darstellung

Die Graphen wurden mit dem Programm GraphPad Prism[®] 2.01 erstellt. Zur graphischen Darstellung kamen bei den Harnstoffwerten jeweils der Median, der aus den Einzelwerten der Harnstoffkonzentrationen errechnet wurde. Die letzte Blutentnahme und damit der letzte Messwert einzelner Tiere, die vor Beendigung der Studie gestorben sind, wurde im Graphen mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet. Zusätzlich wurde der Zeitraum, in welchem in der Studie Medikamente gegeben wurden, oberhalb der X-Achse mit einem entsprechend langen Balken dargestellt. Die Überlebenszeiten wurden in Form von Kaplan-Meier-Überlebenskurven aufgezeichnet.

III ERGEBNISSE

III.1 Allgemeine Beobachtungen

III.1.1 Gewicht

Zu Beginn der Studien waren die Mäuse circa 6 Wochen alt. Der arithmetische Mittelwert ihres Ausgangsgewichtes lag bei 22,6 g, bei einer empirischen Standardabweichung von 2,61 (N=100). Unter guten Bedingungen nehmen gesunde Tiere kontinuierlich an Gewicht zu und erreichen vereinzelt ein maximales Körpergewicht von 33 g. Tiere, die der Endoradiotherapie zugeführt wurden, verloren zu Beginn etwas an Gewicht, nahmen dann aber auch an Gewicht zu. Der Gewichtszuwachs entsprach für wenige Wochen etwa dem der gesunden Tiere. Mit zunehmender Untersuchungsdauer verloren die Tiere aber wieder deutlich an Gewicht und wogen im präfinalen Stadium zwischen 14,5 g und 19 g. Einzelne Tiere wiesen aufgrund starker gesichts- und stammbetonter Ödeme im präfinalen Stadium ein Gewicht von über 19 g auf.

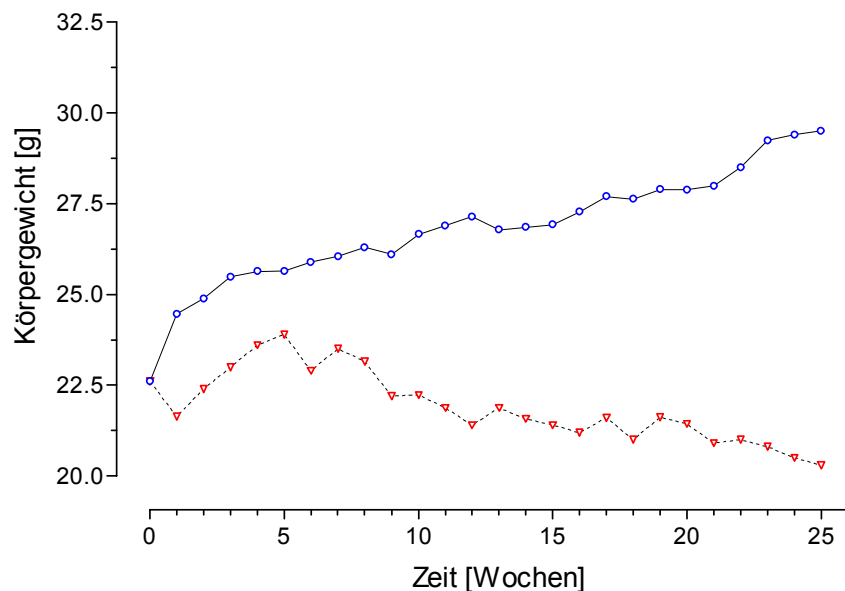


Abbildung III-1: Mittelwerte des Körpergewichts [g] einer gesunden Population —○—, im Vergleich zu einer Population, die mittels Endoradiotherapie behandelt wurde -△-.

III.1.2 Blutbildveränderungen

Im Zuge einer Endoradiotherapie lassen sich verschiedene Blutbildveränderungen beobachten. Durch eine Schädigung des Knochenmarks, kommt es nach wenigen Tagen zu einer Leukozyto- und Thrombozytopenie. Das Ausmaß der Myelosuppression ist abhängig von der Knochenmarkdosis. Die Knochenmarkdosis ist wiederum abhängig von der Strahlungsart des verwendeten Radiometalls, der Aktivität und der Serumstabilität des verwendeten Peptids. Auf weitere Darstellungen der Leukozyto- und die Thrombozytopenie wurde verzichtet, weil sie nicht Gegenstand dieser Arbeit waren. Voruntersuchungen zeigten, dass bei den hier gewählten Aktivitäten das Knochenmark nicht das dosislimitierende Organ ist.

Bei allen Tiere, bei denen sich eine Niereninsuffizienz über viele Wochen entwickelt hatte, zeigte sich eine leicht bis schwer ausgeprägte normochrome, normozytäre Anämie im präfinalen Stadium. Der Hämatokritwert sank teilweise unter 20%. Das Ausmaß der Anämie verstärkte sich mit zunehmender Retention harnpflichtiger Substanzen.

III.1.3 Kreatinin- und Harnstoffwerte

Die Harnstoff- und die Kreatininwerte besitzen nicht die gleiche Sensitivität in der Erkennung einer beginnenden Niereninsuffizienz. Die Kreatininwerte blieben im Stadium der kompensierten Retention lange Zeit im physiologischen Bereich und stiegen im präfinalen Stadium bei vielen Tieren nur leicht an. Die Harnstoffwerte hingegen stiegen mit zunehmender Niereninsuffizienz kontinuierlich an. Im präfinalen Stadium wiesen die Tiere in der Regel Harnstoffwerte von über 150 mg/dl auf. Selbst Werte zwischen 150 mg/dl und 420 mg/dl wurden in späten Stadien häufig beobachtet. Die Korrelation zwischen den Kreatinin- und Harnstoffwerten ist bei gesunden Tieren gut, sinkt jedoch im präfinalen Stadium auf 0,39 ab. Bei einigen Tieren mit stark eingeschränkter Nierenfunktion konnten normale Kreatininwerte beobachtet werden. Andererseits wiesen auch völlig gesunde Tiere stark erhöhte Werte auf. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde auf eine weitere Darstellung der Kreatininwerte verzichtet, weil besonders im Stadium der kompensierten Retention die Aussagekraft der Harnstoffwerte bei diesen Tieren größer war.

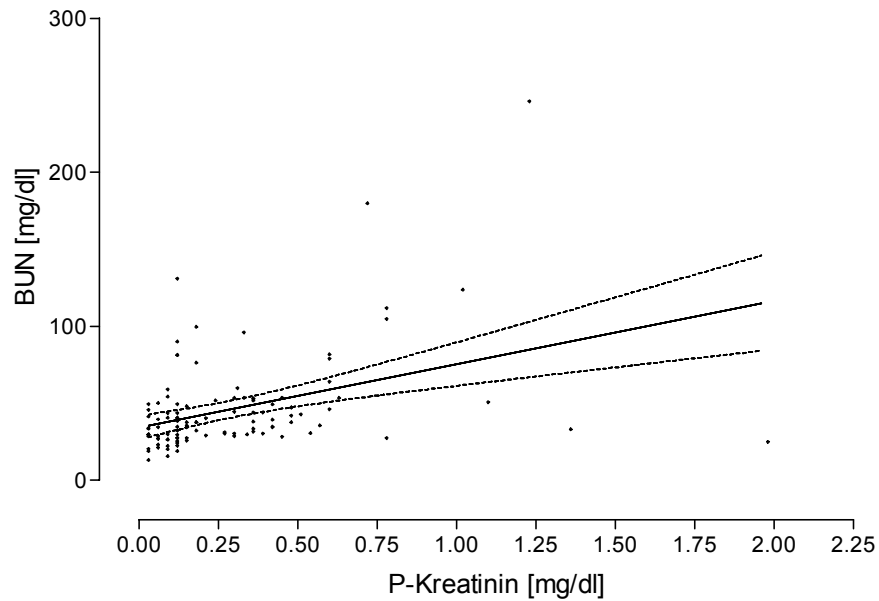


Abbildung III-2: Korrelation zwischen den gemessenen Harnstoff-Stickstoff-Werten (BUN) und den entsprechenden Serum-Kreatininwerten. ($r=0.397$)

Vor Beginn aller Studien wurden die physiologischen Harnstoffkonzentrationen bei den Tieren bestimmt. Die Untersuchung ergab einen arithmetischen Mittelwert von 26,12 mg/dl bei einer empirischen Standardabweichung von 4,82 (N=160).

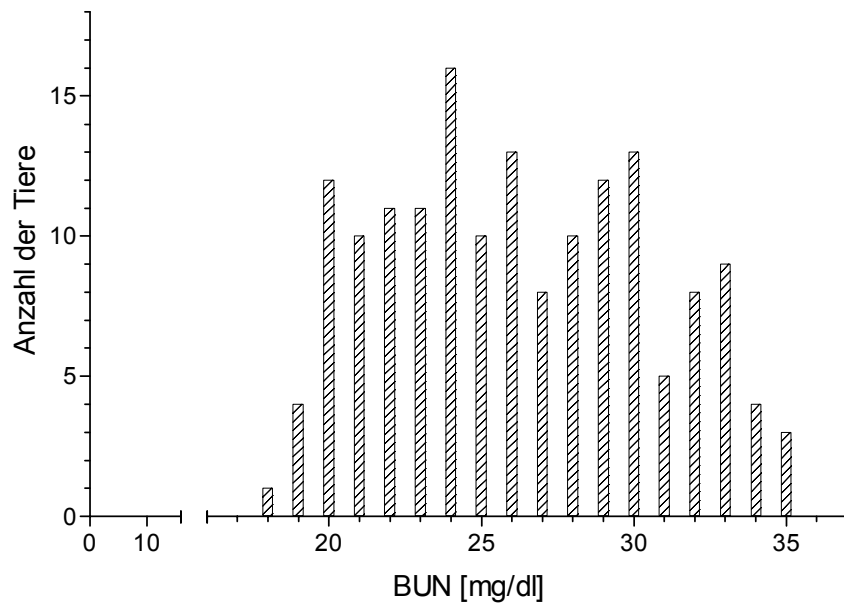


Abbildung III-3: Verteilung der Normalwerte für Harnstoff bei gesunden Tieren. (N=160)

III.1.4 Normale Nierenfunktion und Histologie

Die untersuchten Charles-River Nacktmäuse unterscheiden sich in ihrer Nierenfunktion und Histologie nicht von anderen Mäusearten. Physiologische Harnstoff-Stickstoffwerte im Blut liegen im Toleranzbereich zwischen 22,5-29,7 mg/dl. Lichtmikroskopisch waren die untersuchten Nieren ohne pathologischen Befund. Die Struktur der Glomeruli und der Tubuli war regelgerecht und es waren weder perivaskuläre entzündliche Infiltrate, noch Sekretzylinder erkennbar.

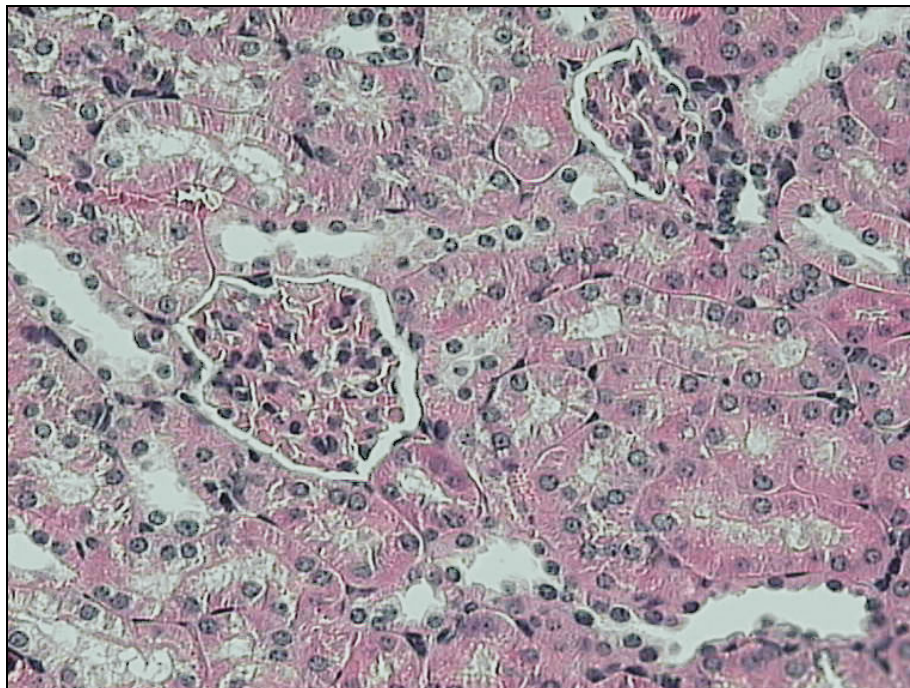


Abbildung III-4: Ausschnitt aus der Niere einer gesunden Charles-River Maus. Zu erkennen sind die regulären Glomeruli und Tubuli. HE. (Vergr. 200x)

III.2 Erster therapeutischer Ansatz:

- Vergleichende Untersuchungsergebnisse von verschiedenen Strahlern und ihrer nephrotoxischen Wirkung

III.2.1 Strahlendosimetrie

In vielen Versuchsreihen der Abteilung Nuklearmedizin der Universität Göttingen wurde die Strahlendosis der einzelnen Organe für die verschiedenen Radiometalle bestimmt. Dazu wurden nach erfolgter Injektion des markierten Peptids die Organe

nach bestimmten Zeitabständen entnommen und ihre Aktivität gemessen. Aus diesen Daten wurde dann die Organdosis bestimmt.

	⁹⁰ Y-DTPA-D-Glu ¹ -Minigastrin				
Dosis	[cGy/mCi]	[Gy/500 µCi]	[Gy/600 µCi]	[Gy/750 µCi]	[Gy/900 µCi]
Tumor	2785	13,9	16,7	20,9	25,1
Lunge	35	0,2	0,2	0,3	0,3
Leber	737	3,7	4,4	5,5	6,6
Pankreas	1555	7,8	9,3	11,7	14,0
Milz	2078	10,4	12,5	15,6	18,7
Magen	5554	27,8	33,3	41,7	50,0
Darm	205	1,0	1,2	1,5	1,8
Nieren	19265	96,3	115,6	144,5	173,4
Blut	236	1,2	1,4	1,8	2,1
Korpus	889	4,4	5,3	6,7	8,0

Tabelle III-1: Strahlendosisimetrie von ⁹⁰Y-DTPA-D-Glu¹-Minigastrin in tumortragenden Charles-River Nacktmäusen.

	¹¹¹ In-DTPA-D-Glu ¹ -Minigastrin			
Dosis	[cGy/mCi]	[Gy/30 mCi]	[Gy/40 mCi]	[Gy/50 mCi]
Tumor	104	31,2	41,6	52,0
Lunge	1	0,3	0,4	0,5
Leber	27	8,1	10,8	13,5
Pankreas	58	17,4	23,2	29,0
Milz	77	23,1	30,8	38,5
Magen	207	62,1	82,8	103,5
Darm	8	2,4	3,2	4,0
Nieren	716	214,8	286,4	358,0
Blut	9	2,7	3,6	4,5
Korpus	33	9,9	13,2	16,5

Tabelle III-2: Strahlendosisimetrie von ¹¹¹In-DTPA-D-Glu¹-Minigastrin in tumortragenden Charles-River Nacktmäusen.

Aus den Daten geht hervor, dass die Nieren einen Großteil der Aktivität aufnehmen und es so zu einer verstärkten Strahlenexposition des renalen Gewebes kommt.

Neben den Nieren nehmen noch der Magen und das Tumorgewebe große Mengen des Peptids auf. Auch hier erfolgt die Aufnahme über den Gastrinrezeptor.

Um beim ^{111}In eine äquivalente Organdosis zu erreichen, muss eine sehr viel höhere Aktivität gegeben werden. Die durchgeführte Strahlendosimetrie von ^{213}Bi -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin ergab keine größeren Unterschiede im Vergleich zum ^{90}Y -D-Glu¹-Minigastrin, so dass sie als äquitoxisch einzustufen sind.

III.2.2 Nephrotoxische Wirkungen von ^{90}Y -DTPA-D-Glu-Minigastrin

Die Untersuchungsergebnisse sprechen für eine direkte Beziehung zwischen Organdosis und Niereninsuffizienz. Dabei entwickelt sich die Niereninsuffizienz umso früher, je höher die Strahlenexposition der Nieren gewesen ist. Es bietet sich an, zwischen einer akuten und einer chronischen Schädigung zu unterscheiden. Die akute Strahlenneuropathie tritt bei einer hohen Strahlenexposition von über 750 μCi (>145 Gy) innerhalb von wenigen Wochen auf, die chronische Strahlenneuropathie entwickelt sich bei einer geringeren Dosis innerhalb von mehreren Monaten (<600 μCi , bzw. <115 Gy). 750 μCi (145 Gy) stellen die maximal tolerierbare Organdosis bezogen auf die Akuttoxizität dar. Die Progredienz der Niereninsuffizienz lässt sich durch den Anstieg der Blut-Harnstoff-Stickstoffwerte (BUN) gut dokumentieren.

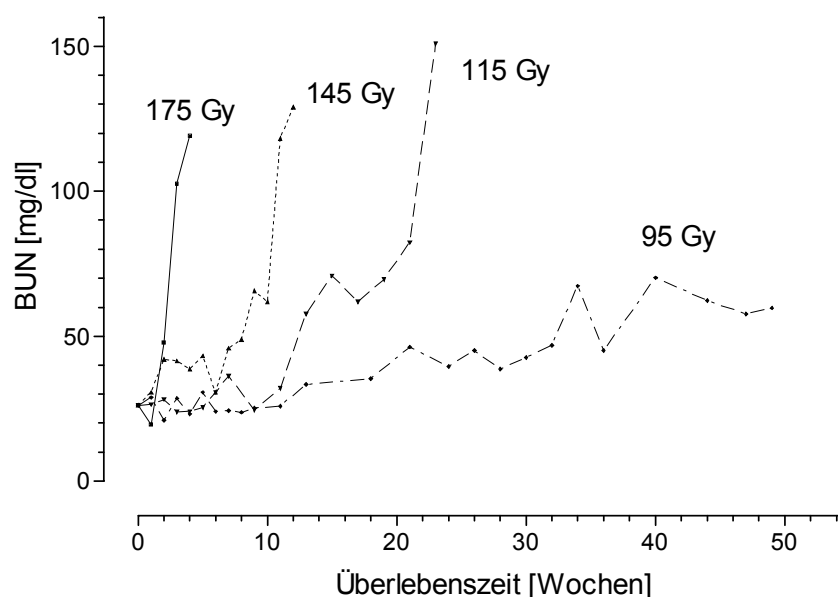


Abbildung III-5: Blut-Harnstoff-Konzentrationen nach Exposition mit ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin mit unterschiedlichen Aktivitäten und entsprechenden Nierendosen.

III.2.2.1 Makroskopie und Histologie

Bei einer Organdosis von 175 Gy sind die Nieren nach einer Woche makroskopisch hochrot geschwollen. Die Tiere weisen eine Oligurie und meist sogar eine Makro-Hämaturie auf.

Histologisch sind Schädigungen der Tubuli das auffälligste Merkmal. Die proximalen Tubuli sind stark geschwollen. Im Lumen der Tubuli ist ein Sekretstau gut erkennbar, die großen Gefäße sind hyperämisch. Die Glomeruli sind zum größten Teil unverändert. Die Sammelrohrepithelien sind nicht verändert.

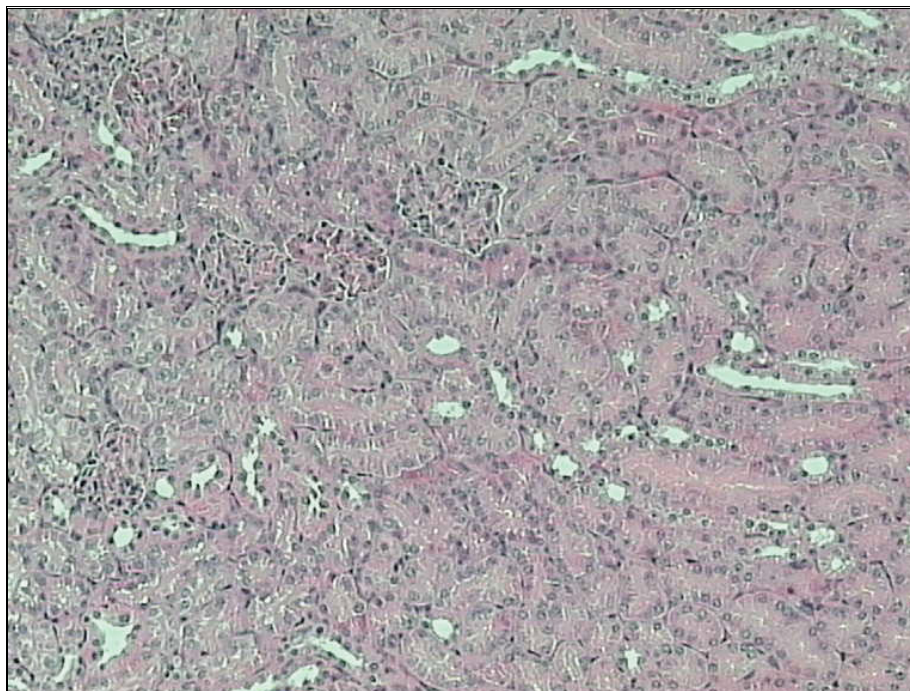


Abbildung III-6: Ausschnitt einer Niere 1 Woche nach der Bestrahlung mit 900 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu-Minigastrin. Die Glomeruli sind intakt, die proximalen Tubuli sind geschwollen. HE. (Vergr. 100x)

Bei einem chronischen Schaden mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sind nach 4-5 Monaten schon makroskopisch die ersten Schäden erkennbar. Es zeigen sich vereinzelte Narbeneinziehungen an der Nierenoberfläche. Die Nieren sind etwas geschrumpft und abgeblasst. Mikroskopisch ist bei der chronischen Strahlennephropathie mit ^{90}Y die ausgeprägte Fibrose und Erweiterung der Tubuli deutlich erkennbar. Die Glomeruli sind zellarm und hyperchrom, auch hier zeigt sich eine zunehmende Fibrosierung des Gewebes. Die Lymphgefäße sind ektatisch

erweitert. In den Lumen der Tubuli findet man Sekretzylinder und die Sammelrohrreithelien sind atrophisch.

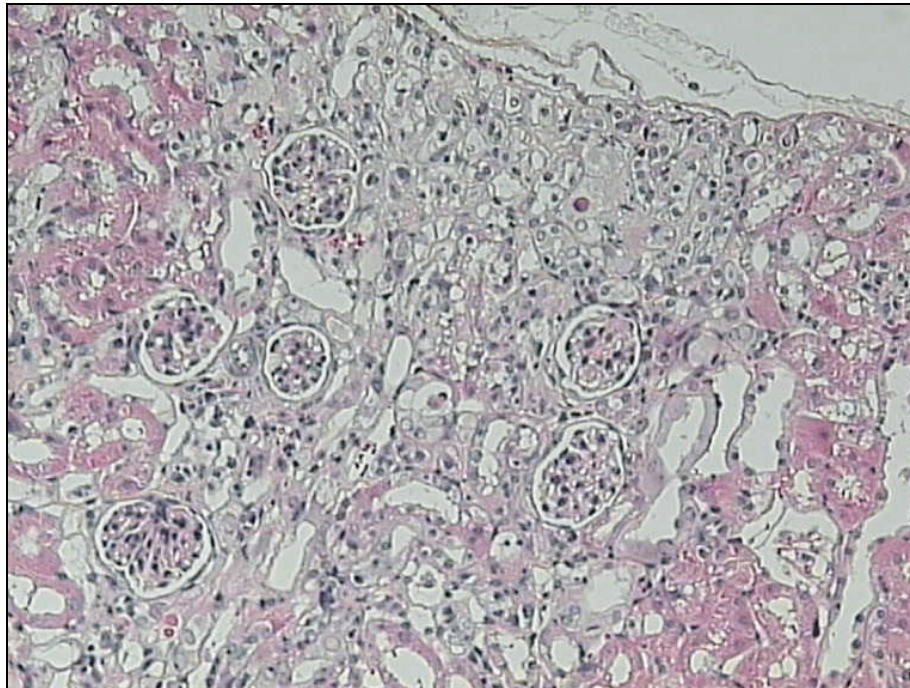


Abbildung III-7: Ausschnitt einer Niere 24 Wochen nach der Bestrahlung mit 750 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu-Minigastrin. Die Glomeruli sind hyperchrom und zellarm, die Tubuli sind erweitert und fibrosiert. Die subkapsuläre Narbeneinziehung ist gut zu erkennen. HE. (Vergr. 100x)

III.2.3 Nephrotoxische Wirkungen von ^{111}In -DTPA-D-Glu-Minigastrin

Im Vergleich zu Yttrium (^{90}Y) ist der Auger/Konversionselektron-Emitter Indium (^{111}In) bei äquivalenten Organdosen weniger nephrotoxisch. Anhand der Überlebenszeit und der Harnstoff-Stickstoff-Werte lassen sich ^{111}In -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin mit ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin vergleichen. Zur Induktion einer akuten Strahlenneuropathie benötigt man 900 μCi ^{90}Y (175 Gy) bzw. 50 mCi ^{111}In (360 Gy). Die Nephrotoxizität ist bei den angegebenen Aktivitäten vergleichbar, sie unterscheiden sich aber deutlich in der Organdosis, die die Nieren erhalten haben. So benötigt man circa die doppelte Nierendosis mit Indium, um vergleichbare Schäden hervorzurufen, wie sie durch Yttrium verursacht werden.

Histologisch unterscheiden sich im akuten Stadium die Neuropathien, ausgelöst durch ^{111}In und ^{90}Y , nur durch wenige Punkte. Beim Indium zeigt sich ein ausgeprägter Sekretstau und eine Schwellung der Tubuli im mittleren Bereich der

Niere, die äußeren Anteile der Nierenrinde sind nur geringfügig betroffen. Zusätzlich zeigt sich eine Atrophie der Sammelrohrepithelien. Die Glomeruli sind in diesem Stadium nicht betroffen.

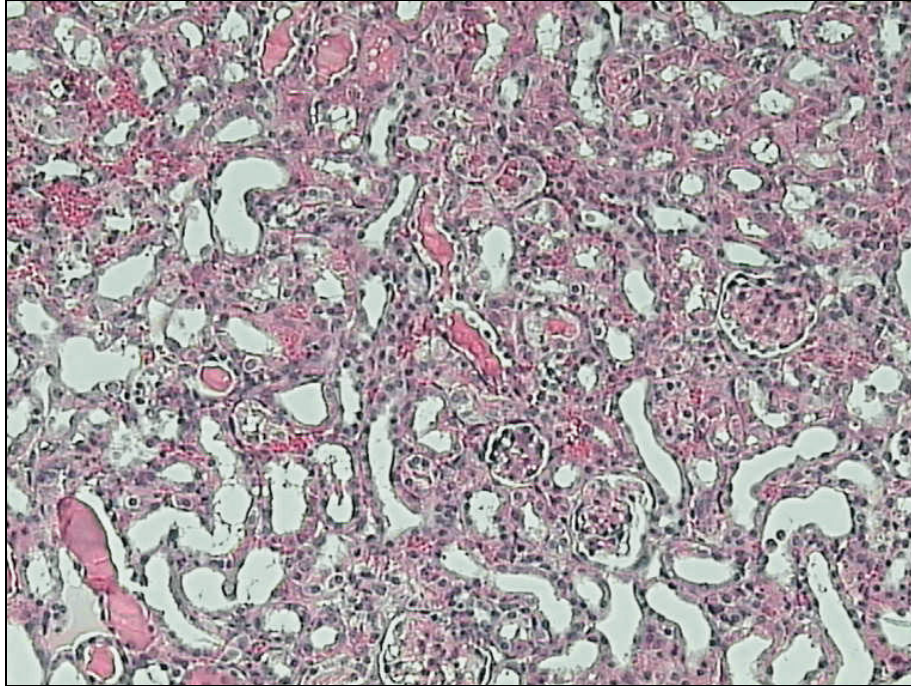


Abbildung III-8: akute Strahlennephropathie, ausgelöst durch ^{111}In -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin (360 Gy). Erkennbar sind die Sekretzyylinder und die Schwellung der Tubuli. HE. (Vergr. 100x)

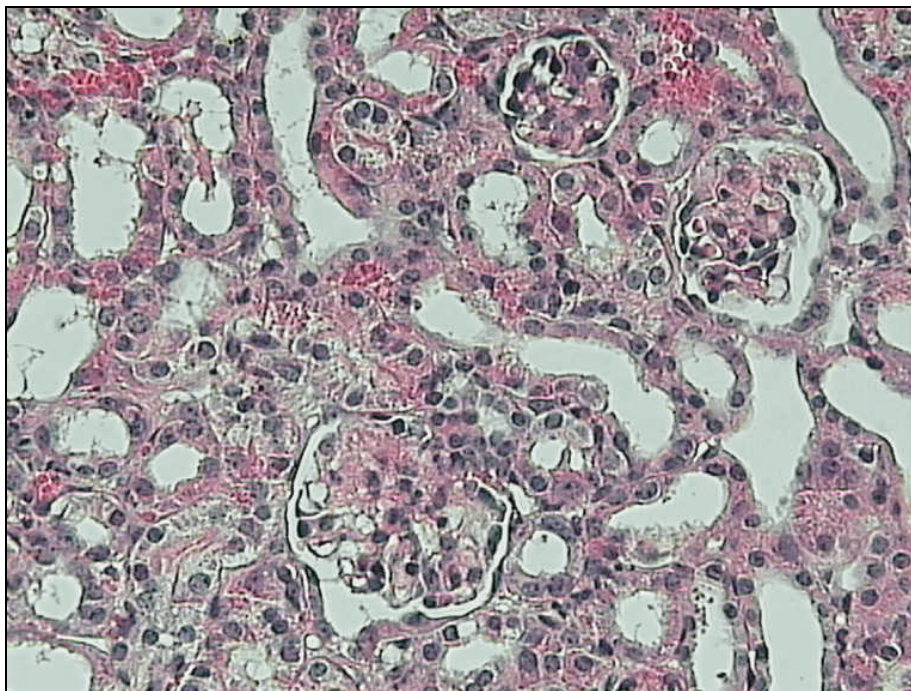


Abbildung III-9: akute Strahlennephropathie (360 Gy ^{111}In -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin). Die Glomeruli sind weitgehend intakt. HE. (Vergr. 200x)

Die Schäden, die durch 800 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin (155 Gy) bzw. 40 mCi ^{111}In -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin (290 Gy) verursacht werden, sind vergleichbar. Sie unterscheiden sich weder in der Überlebenszeit, den Funktionsparametern, noch morphologisch. Die Nierendosis ist beim Auger/Konversionselektronen-Emitter signifikant um den Faktor 1.9 höher.

Auch 750 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin (145 Gy) und 30 mCi ^{111}In -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin (290 Gy) sind in Bezug auf Morphologie und Nierenfunktion vergleichbar. Die Harnstoffkonzentrationen steigen zwar bei ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin deutlicher an, es zeigt sich kein signifikanter Unterschied bei den Überlebenszeiten ($p>0,05$).

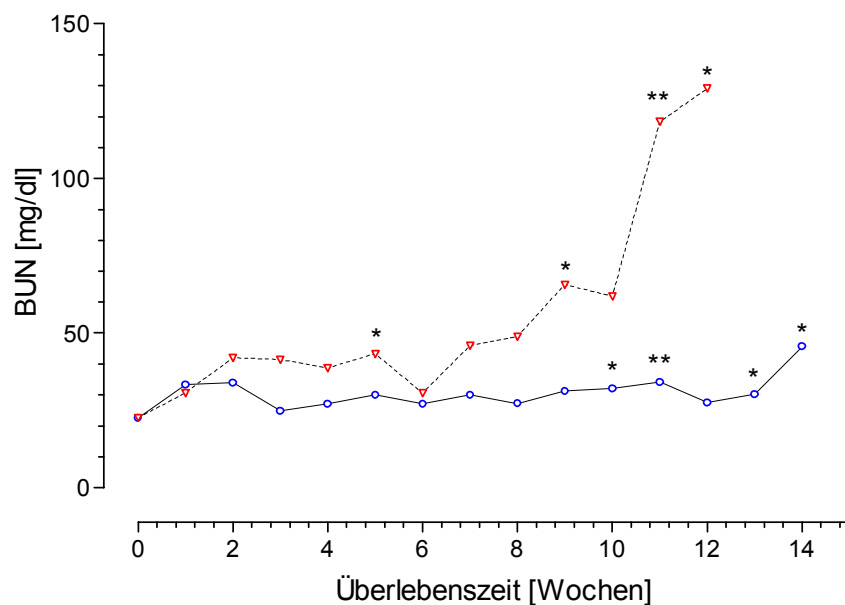


Abbildung III-10: Harnstoffkonzentrationen nach der Gabe von ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin - ∇ -, sowie ^{111}In -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin - \circ - .

Im Vergleich zu ^{90}Y sind die Nierenschäden bei einer Therapie mit ^{111}In -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin schwächer ausgebildet. Makroskopisch sind keine Oberflächenveränderungen zu erkennen und auch lichtmikroskopisch zeigt sich nur eine Atrophie der Sammelrohrethelien, bei sonst unauffälligem histologischen Nierenbefund.

III.2.4 Nephrotoxische Wirkungen von ^{213}Bi -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin

Innerhalb von einer Woche führen 1250 μCi ^{213}Bi -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin zu einer akuten Strahlennephropathie. Das Bild ist mit anderen akuten Strahlenschäden vergleichbar. Wiederum zeigt sich eine Schwellung der Tubuli und eine Hyperämie in den großen Gefäßen, selbst die Glomeruli sind diskret hyperämisch. Im Vergleich zu der Strahlennephropathie, ausgelöst durch ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin, ist jedoch kein Sekretstau zu beobachten, auch Atrophien der Sammelrohrepithelien sind nicht erkennbar.

Bei einer Behandlung mit 750 μCi ^{213}Bi -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin entwickelt sich nach mehreren Monaten die chronische Verlaufsform mit ektatischen Lymphgefäßen, streifiger Fibrosierung des Parenchyms und perivaskulären plasmazellulären Infiltraten. Die Glomeruli sind weitestgehend intakt und auch die Sammelrohre zeigen keine Zellatrophien.

III.3 Zweiter therapeutischer Ansatz:

- Antioxidantien

III.3.1 Amifostin

Nach 12 Wochen steigen die Harnstoffkonzentrationen bei 500 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin (95 Gy) ohne Amifostin an. Bei den Tieren, die Amifostin zu Beginn erhalten hatten, zeigte sich keine Erhöhung der Harnstoffwerte im entsprechenden Beobachtungszeitraum. Aufgrund der geringen applizierten Aktivität starben nicht alle Tiere im präfinalen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz, so dass jeweils 2 Tiere am Ende des Beobachtungszeitraums von einem Jahr histologisch untersucht wurden.

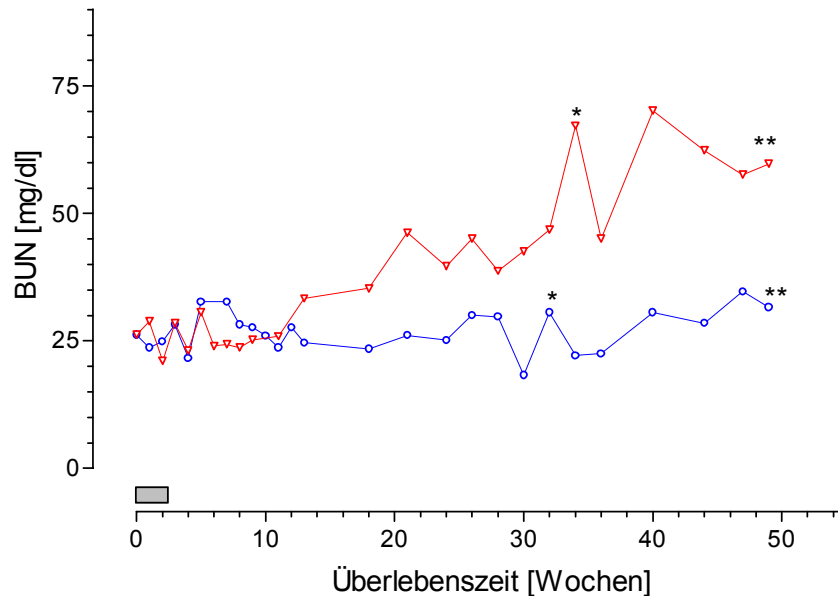


Abbildung III-11: Harnstoff-Konzentrationen nach der Injektion von 500 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin (—○— 200 mg/kg Amifostin; —△— kein Amifostin).

III.3.1.1 Makroskopie und Histologie

Bei der Organentnahme nach 50 Wochen waren auf der Nierenoberfläche der bestrahlten Tiere, die kein Amifostin erhalten hatten, ausgeprägte, narbige Einziehungen zu erkennen. Die Nieren waren insgesamt geschrumpft. Im Vergleich dazu zeigten die mit Amifostin behandelten Tiere keine makroskopisch erkennbaren Veränderungen der Nieren. Die Oberfläche war hingegen spiegelnd und glatt, die Nierengröße lag im Normbereich. Lichtmikroskopisch waren deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen erkennbar. Die Nieren, die nicht durch Amifostin geschützt waren, zeigten starke Anzeichen einer chronischen Strahlenneuropathie mit ausgeprägter Fibrosierung des Parenchyms. Die Glomeruli waren zum größten Teil unauffällig, jedoch zeigte sich eine Atrophie der Tubulusepithelien. Entzündliche, perivaskuläre Infiltrate konnten identifiziert werden. In einem Tier hatte sich ein undifferenziertes Lymphom in der Niere entwickelt. Die mit Amifostin behandelten Tiere zeigten nur wenige histologische Veränderungen. Außer einer perivaskulären Entzündung waren die Nieren ohne pathologischen Befund. Weder Veränderungen an den Glomeruli und Tubuli, noch eine Fibrose war zu erkennen.

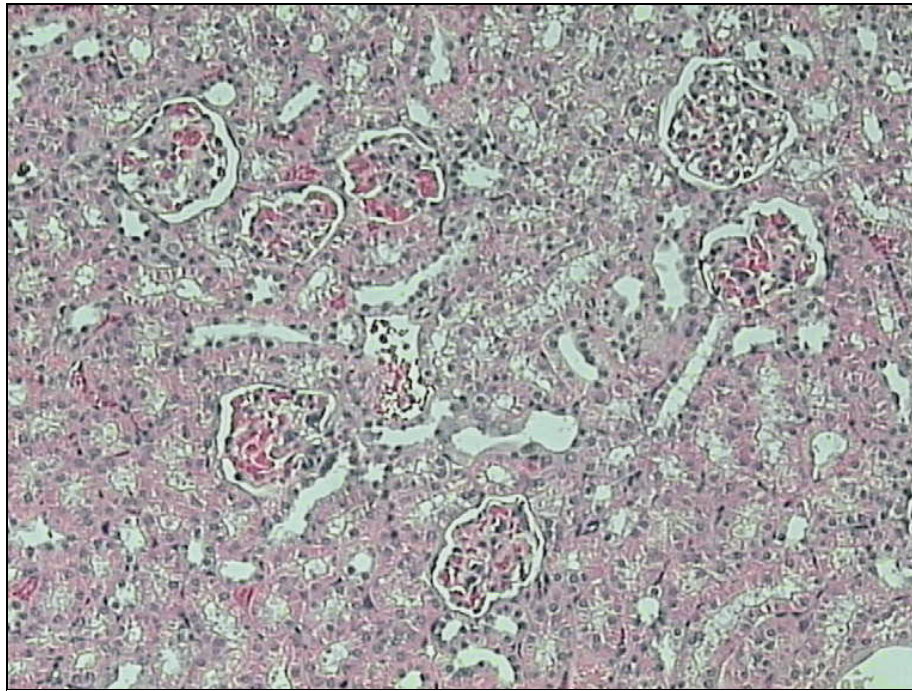


Abbildung III-12: Mikroskopisches Bild einer Niere, 50 Wochen nach Endoradiotherapie mit 500 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin und Gabe von 200 mg/kg KG Amifostin. Weitgehend gesundes Nierenparenchym. HE. (Vergr.: 200x)

III.3.2 Selenit

In diesem Modell konnte die Gabe von Selenit die Überlebenszeit der Tiere signifikant verlängern ($p < 0,05$). Nach 11 Wochen begann sich die Nierenfunktion der Tiere der Bezugsgruppe zu verschlechtern, die Nierenfunktion der mit Selenit behandelten Tiere blieb bei der Mehrzahl stabil. Die Studie wurde nach 40 Wochen beendet. Zu diesem Zeitpunkt lebte noch eine mit Selenit behandelte Maus.

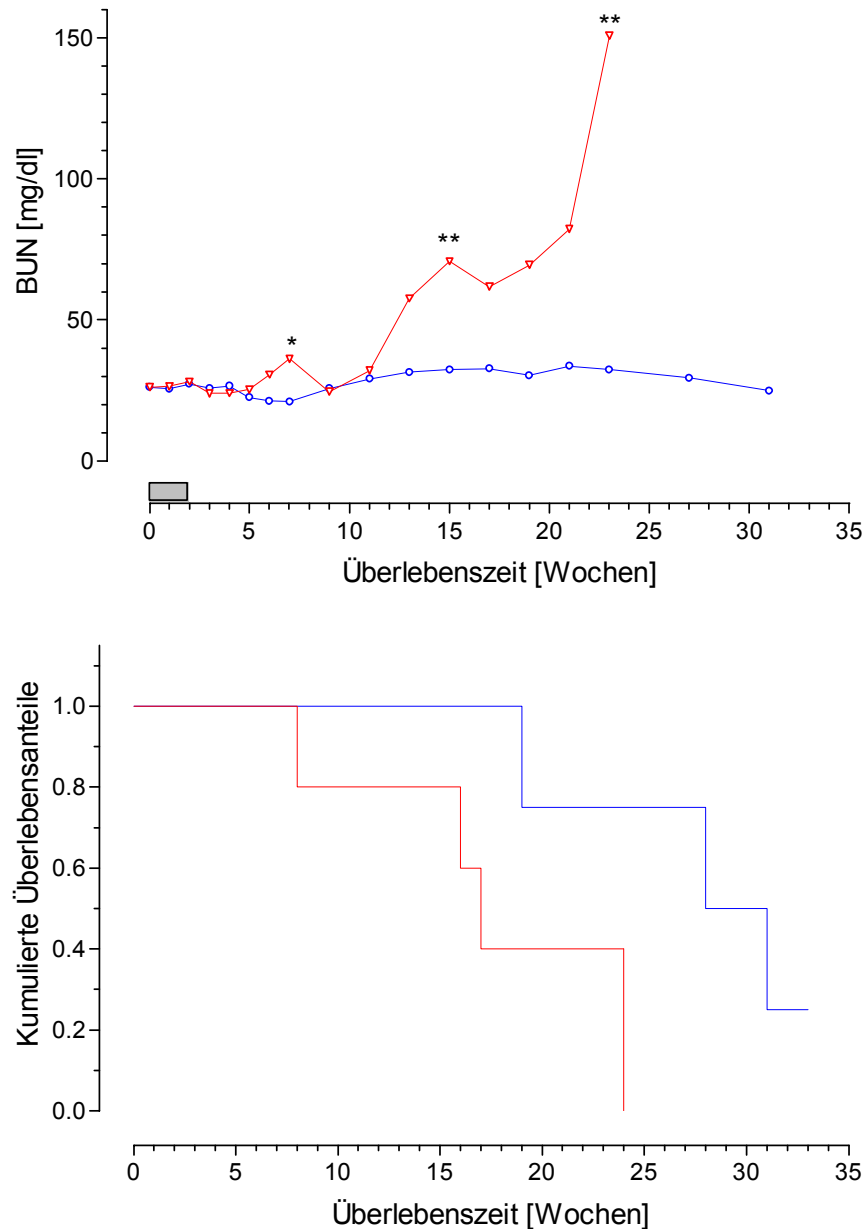


Abbildung III-13, III-14: Vergleich der BUN-Konzentrationen nach der Injektion von 600 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin (—○— 20 mg/l Selenit; —△— kein Selenit).

III.3.2.1 Makroskopie und Histologie

Makroskopisch waren bei beiden Gruppen keine Auffälligkeiten bei der Organentnahme zu erkennen.

Nach 13 Wochen starb eine Maus der Bezugsgruppe an einer terminalen Niereninsuffizienz, zum gleichen Zeitpunkt wurde zum direkten Vergleich eine gesunde Maus aus der Gruppe der mit Selenit behandelten Mäuse histologisch

untersucht. Die gesunde, mit Selenit behandelte Maus wies nur eine marginale Fibrose der Nieren auf, sonst waren die Nieren histologisch völlig unauffällig. Die Nieren der nur bestrahlten Maus zeigten Veränderungen, die dem Vollbild der chronischen Strahlennephropathie mit interstitieller Fibrose, Sekretzyliinder, Tubulusatrophie, sowie einer Fibrose der Glomeruli und Tubuli entsprach.

Die letzte, mit Selenit behandelte Maus wurde nach 40 Wochen auf pathologische Veränderungen histologisch untersucht. Zu diesem Zeitpunkt bestanden nur perivaskuläre Infiltrate und eine diskrete Fibrose. Weitere pathologischen Befunde waren nicht erkennbar.

III.3.3 Vitamin C

Die Nierenfunktion und die Überlebenszeit konnte durch Vitamin C in dieser Studie nicht verbessert werden. Die Gruppe, die Vitamin C erhielt, lebte etwas länger als die Kontrollgruppe, und die Nierenfunktionswerte waren marginal besser. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht beobachtet werden ($p > 0,05$).

Lichtmikroskopisch unterschieden sich die Veränderungen der Nieren nicht deutlich. Beide Gruppen zeigten histologisch die Merkmale einer chronischen Strahlennephropathie.

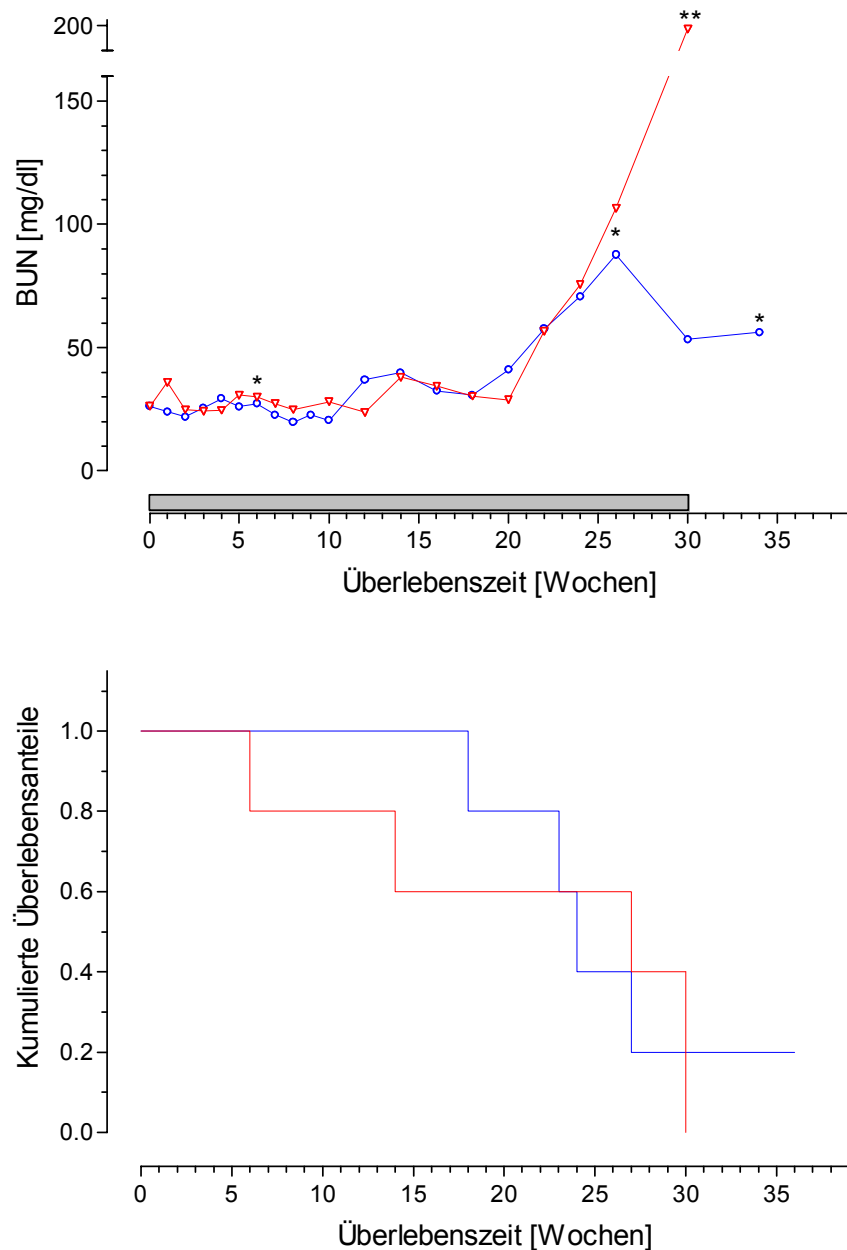


Abbildung III-15, III-16: Vergleich der BUN-Konzentrationen und der Überlebenszeit nach der Injektion von 600 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin. (—○— 20 mg/l Vitamin C; —△— kein Vitamin C).

III.3.4 Vitamin A und E

Bei den Gruppen, die Vitamin A und E erhalten haben, muss speziell nach der Verabreichungsform unterschieden werden. Zwischen Kontrollgruppe und der Gruppe mit der subkutanen Injektion des in DMSO gelösten Vitamin A und E konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Harnstoffkonzentrationen und Überlebenszeit festgestellt werden, jedoch war das Überleben mit der zusätzlichen

Gabe der Vitamine geringfügig besser. Die subkutane Gabe der Vitamine wurde nach nur drei Tagen eingestellt, weil sich an den Injektionsstellen Ulzerationen gebildet hatten. Die Geschwüre heilten im weiteren Verlauf ohne Komplikationen ab. Ein weiterer Versuch, Vitamin A und E zu injizieren, wurde nicht unternommen. Die Gruppe, die Vitamin A und E als Emulsion enteral verabreicht bekam, starb früher mit deutlich erhöhten Harnstoffwerten, verglichen mit der entsprechenden Bezugsgruppe, die nur 600 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin erhalten hatte.

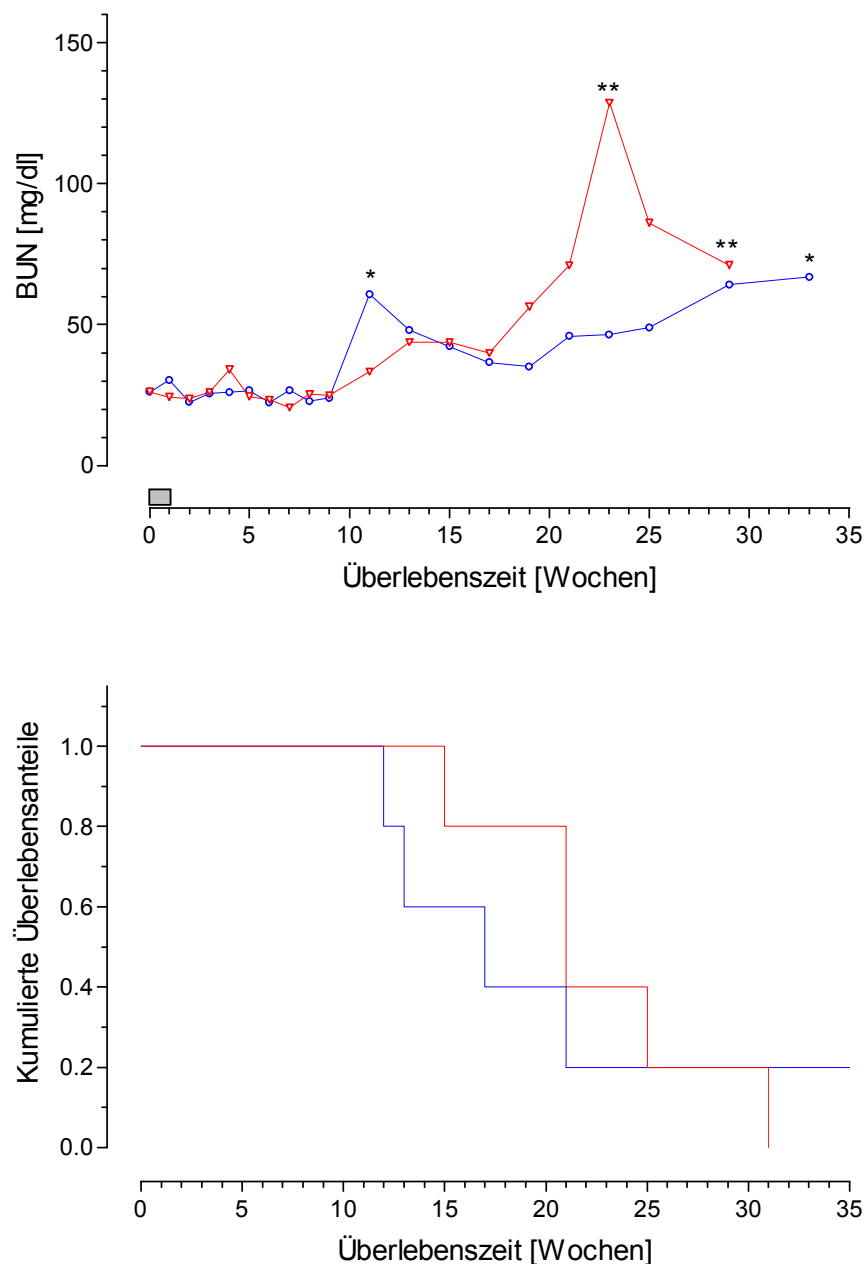


Abbildung III-17, III-18: Vergleich der BUN-Konzentrationen und der Überlebenszeit nach der Injektion von 600 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin. (—○— Vitamin A u. E (DMSO), —△— kein Vitamin A u. E).

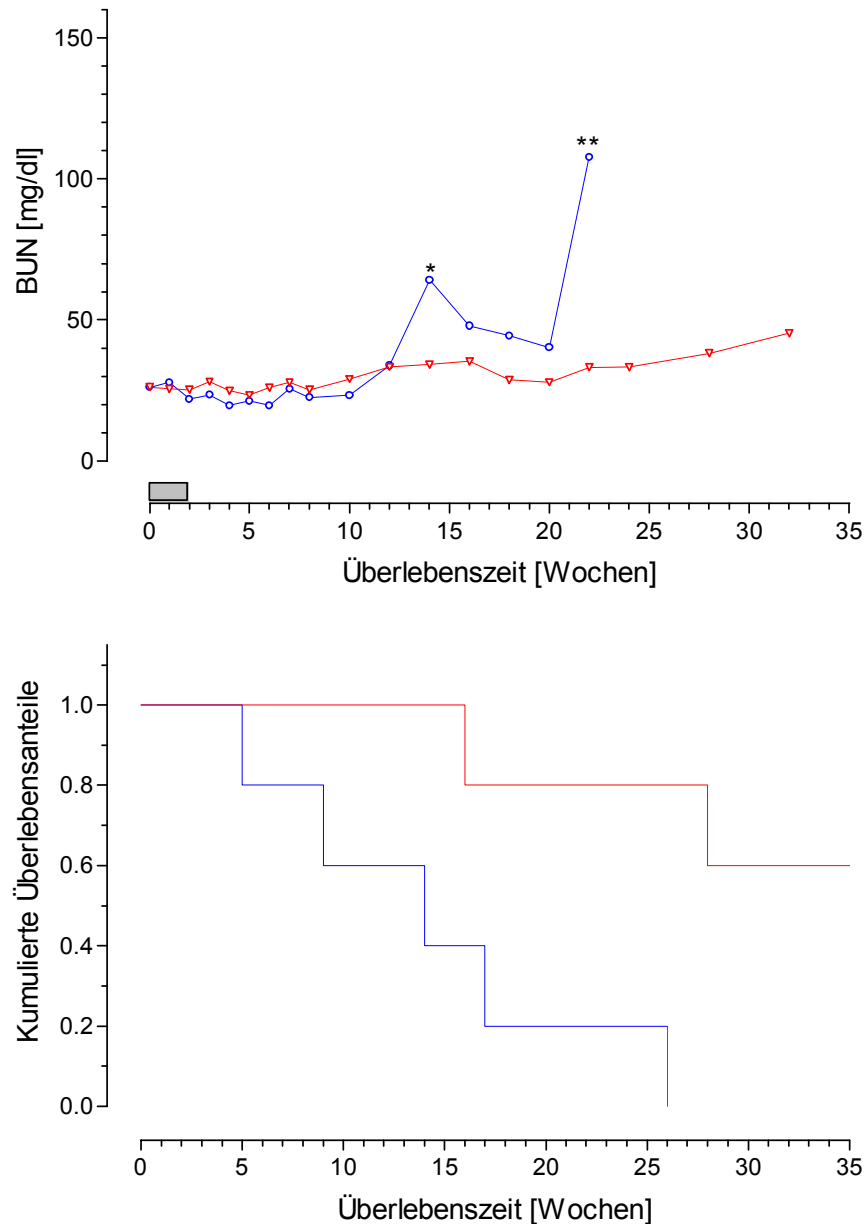


Abbildung III-19, III-20: Vergleich der BUN-Konzentrationen und der Überlebenszeit nach der Injektion von 600 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin. (—○— Vitamin A u. E (Emulsion), —△— kein Vitamin A u. E).

III.3.4.1 Makroskopie und Histologie

Histologisch waren die Nieren nach 5 Wochen nicht pathologisch verändert. Nach 16 Wochen zeigten sich leichte Schäden an den Nieren. Neben den perivaskulären Infiltraten konnte noch eine diskrete Rindenatrophie beobachtet werden. Ansonsten waren die Nieren unauffällig.

III.4 Dritter therapeutischer Ansatz:

- Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

III.4.1 ACE-Hemmer

Obwohl viele verschiedene Versuchsreihen untersucht wurden, ließ sich in keiner Studie eine signifikante Verbesserung der Nierenfunktionsparameter oder der Überlebenszeit durch die ACE-Hemmer erreichen. Sogar das Gegenteil war der Fall, denn in vielen Untersuchungen starben die mit Captopril behandelten Tiere signifikant früher, als ihre entsprechende Bezugsgruppe, die nur die gleiche Aktivität erhalten hatte.

Bei einer Dosis von $900\mu\text{Ci } ^{90}\text{Y-DTPA-D-Glu}^1\text{-Minigastin}$ (175 Gy) und 500mg Captopril/l starben die Tiere bereits innerhalb einer Woche, wobei die Bezugsgruppe länger überlebte und auch etwas länger bessere Nierenfunktionswerte aufweisen konnte.

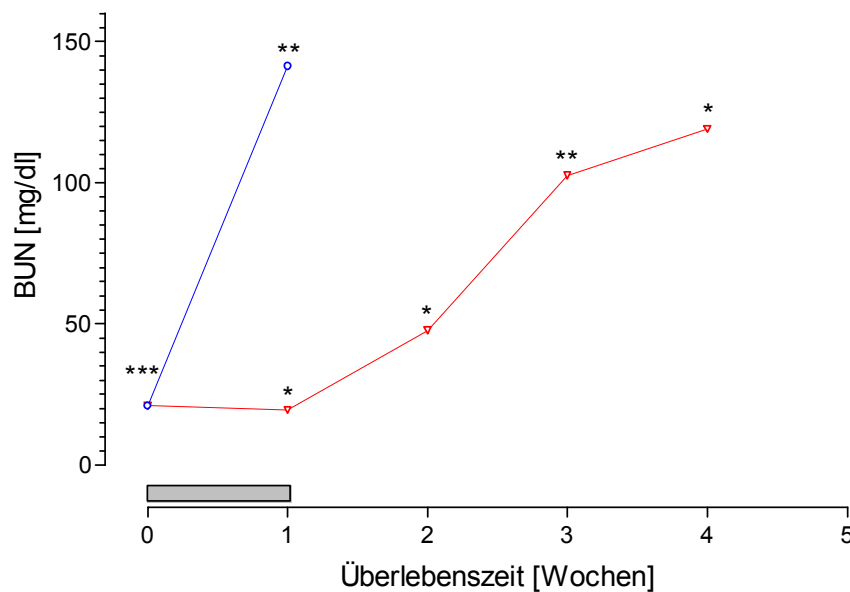


Abbildung III-21: Vergleich der BUN-Konzentrationen nach der Injektion von $900\mu\text{Ci } ^{90}\text{Y-DTPA-D-Glu}^1\text{-Minigastin}$. (—○— 500 mg/l Captopril; —▽— kein Captopril).

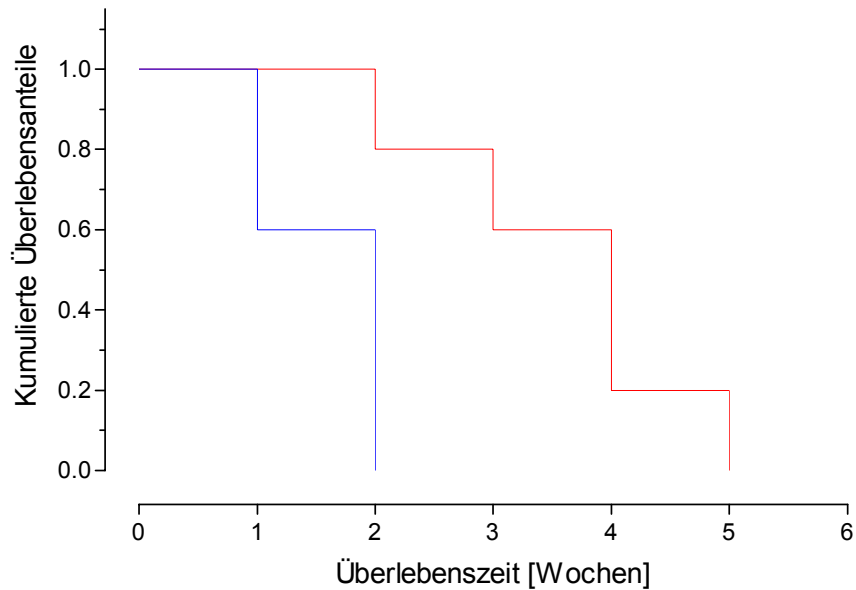


Abbildung III-22: Vergleich der Überlebenszeit nach der Injektion von 900 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin. (—○— 500 mg/l Captopril; —△— kein Captopril).

Bei 500mg/l Captopril und einer Reduzierung der Aktivität auf 750 μCi ^{90}Y (145 Gy) ließen sich vergleichbare Ergebnisse erzielen. Auch hier starb die Gruppe, die den ACE-Hemmer erhalten hatte, signifikant früher ($p < 0,05$). Die Harnstoffwerte lagen auch über denen der Bezugsgruppe. Im Vergleich zu der höheren Strahlendosis überlebten die Tiere mit der geringeren Strahlendosis um einige Wochen länger.

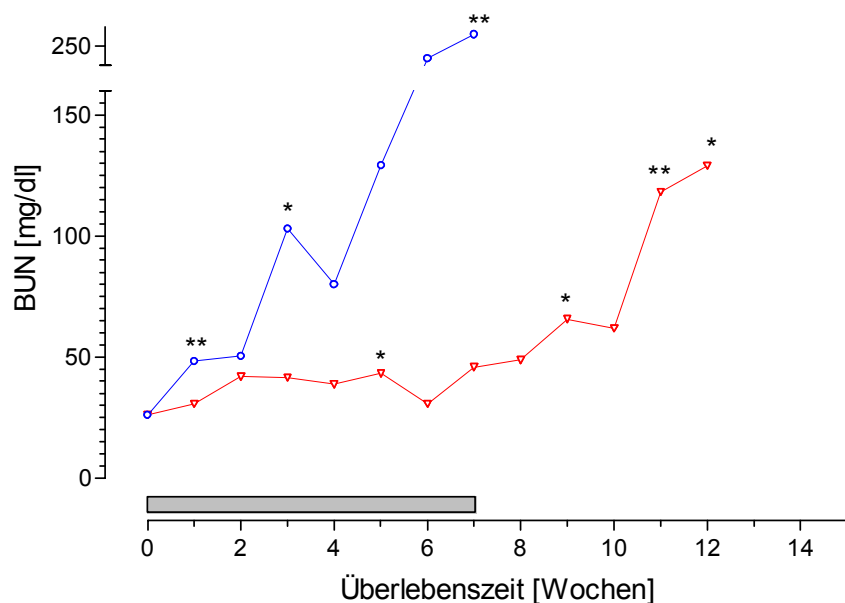


Abbildung III-23: Vergleich der BUN-Konzentrationen nach der Injektion von 750 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin. (—○— 500 mg/l Captopril; —△— kein Captopril).

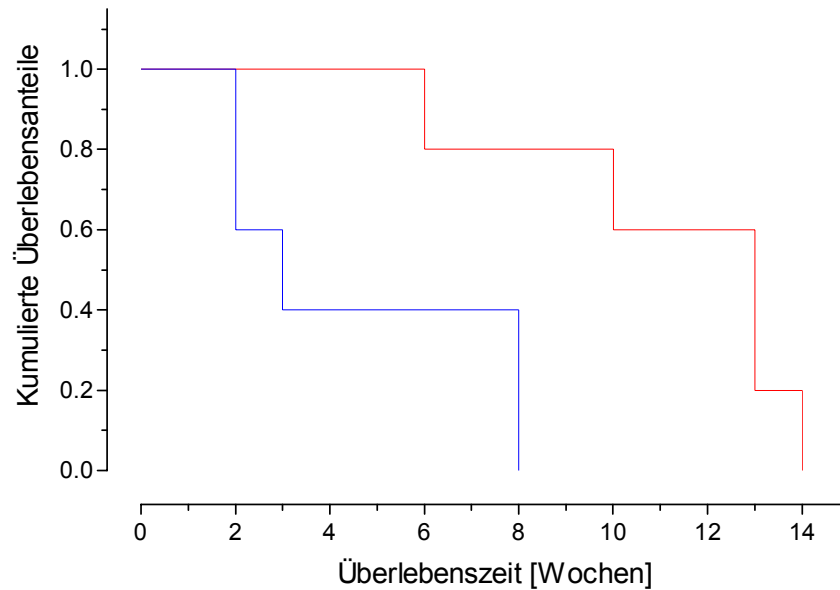


Abbildung III-24: Vergleich der Überlebenszeit nach der Injektion von 750 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin. (— 500 mg/l Captopril; — kein Captopril).

Schon bei der alleinigen Gabe von 500 mg Captopril/l zeigte sich, dass diese Konzentration schon zu einer Funktionseinschränkung der Nieren führt. Unter der alleinigen Gabe von 500 mg Captopril/l starben auch schon bei dieser Gruppe Tiere in den ersten Wochen nach Beginn der Studie. Ein Tier überlebte 25 Wochen und starb dann an einer Niereninsuffizienz. Die Ursache der Niereninsuffizienz bei diesem Tier kann aber nicht eindeutig auf das Captopril zurückgeführt werden, weil die histologische Aufarbeitung der Nieren gezeigt hat, dass diese Maus Merkmale einer massiven Pyelonephritis aufwies. Auch die Harnstoffwerte stiegen nicht allmählich an, sondern stiegen plötzlich von einem physiologischen Wert auf eine sehr hohe Konzentration an.

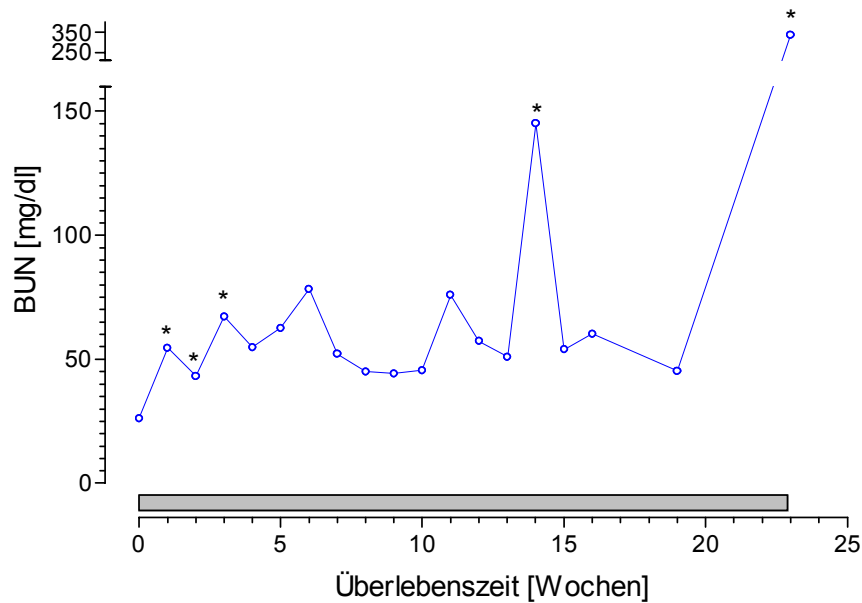


Abbildung III-25: Harnstoff-Konzentrationen bei kontinuierlicher Gabe von 500 mg/l Captopril.

Das Überleben unter einer Medikation von 500mg Captopril/l alleine war signifikant länger möglich ($p < 0,05$) als im Vergleich zu der zusätzlichen Bestrahlung mit 900 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin (175 Gy). Kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit bestand mehr zwischen alleiniger Gabe von 500mg Captopril/l und zusätzlicher Injektion von 750 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin (145 Gy). Für die weiteren Untersuchungen wurde die Captoprildosis auf 100 mg/l reduziert. Die Reduzierung auf 100 mg/l Trinkwasser wurde von den Tieren gut vertragen. Ohne Bestrahlung nahmen sie kontinuierlich an Gewicht zu und zeigten keine Anzeichen einer Nierenfunktionseinschränkung. Die Harnstoffkonzentration blieb lange Zeit im Toleranzbereich und stabilisierte sich gegen Ende der Untersuchungszeit auf einem Niveau, dass leicht oberhalb des Toleranzbereichs lag. Alle Tiere überlebten den Beobachtungszeitraum von ebenfalls 25 Wochen.

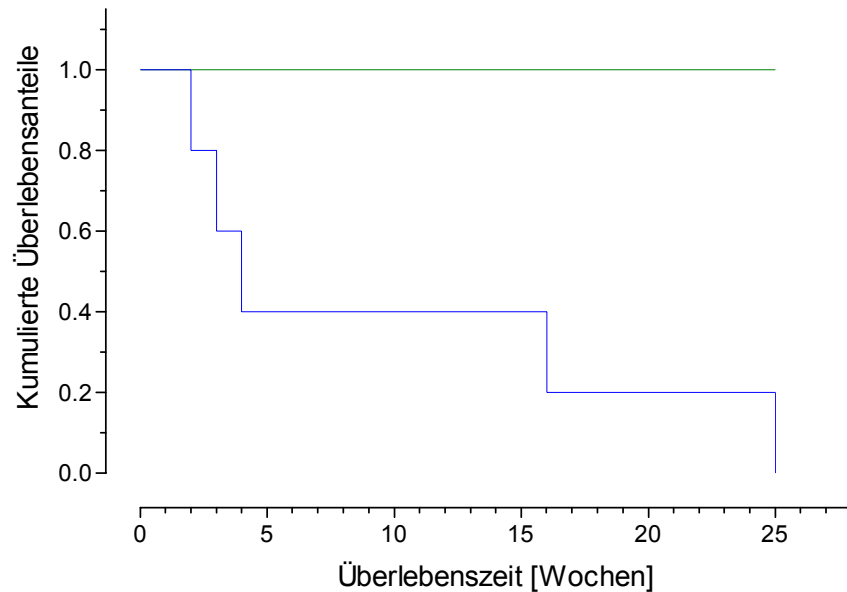


Abbildung III-26: Überlebenszeit bei alleiniger Gabe von Captopril. (— 500 mg/l Trinkwasser, — 100 mg/l Trinkwasser).

Aber selbst die Reduzierung der Captoprildosis von 500 auf 100 mg/l konnte während einer zusätzlichen Endoradiotherapie die Überlebenszeit nicht verlängern. Unter Beibehaltung der Aktivität von 750 μCi und einer Captoprilgabe von 100 mg/l stiegen die Harnstoffwerte frühzeitiger an und spiegelten den zeitigeren Beginn der Niereninsuffizienz wieder. Der Unterschied in der Überlebenszeit war nicht signifikant ($p > 0,05$).

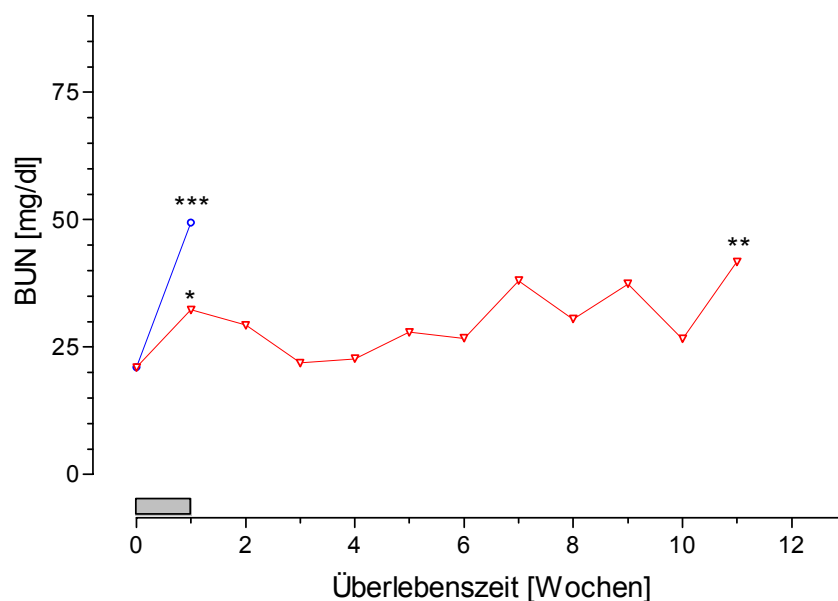


Abbildung III-27: Vergleich der BUN-Konzentrationen nach der Injektion von 750 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin. (—○— 100 mg/l Captopril; —△— kein Captopril).

Weiterhin wurde die Gabe von 100 mg Captopril/l zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht. Die Applikation nach zwei und vier Wochen führte zu ähnlichen Ergebnissen. Es war zu beobachten, dass die Harnstoffwerte immer erst kurz nach der Applikation des ACE-Hemmers anstiegen. Bis zu diesem Zeitpunkt bestand kein Unterschied in Bezug auf Nierenfunktionswerte und Überlebenszeit zu den Bezugsgruppen. Dabei war der Anstieg der Harnstoffkonzentration unabhängig von der applizierten Aktivität. Bei einer Aktivität von 500 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin (95 Gy) und einer Gabe von 100 mg/l Captopril zwei Wochen später starben die Tiere in der Captoprilgruppe innerhalb von zwei weiteren Wochen. Die Mäuse in der Bezugsgruppe, die neben der Aktivität kein Captopril erhalten hatte, lebten erwartungsgemäß bis zu einem Jahr. Bei ihnen stellte sich erst im Laufe der Zeit eine Niereninsuffizienz ein.

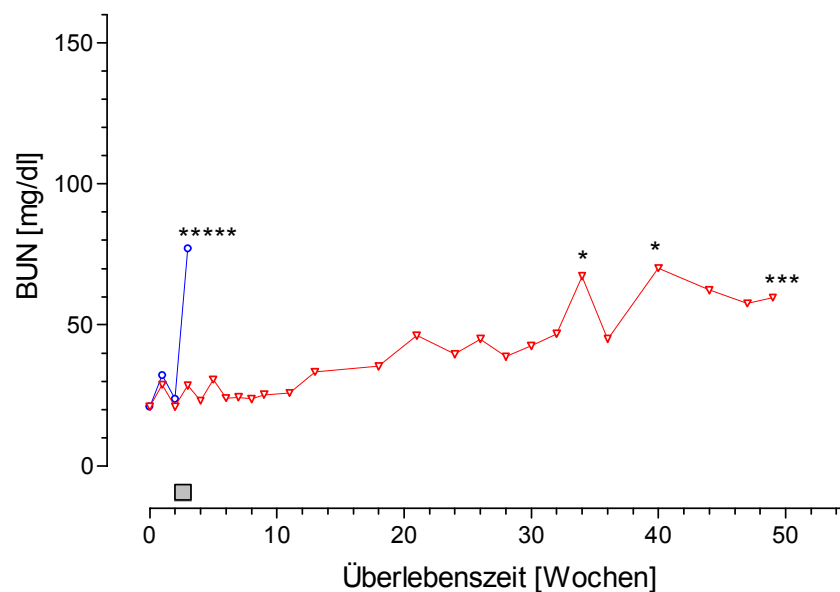


Abbildung III-28: Vergleich der BUN-Konzentrationen nach der Injektion von 500 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin. (—○— 500 mg/l Captopril; —△— kein Captopril).

III.4.1.1 Histologische Untersuchungen

Anhand der histologischen Untersuchungen kann nicht davon ausgegangen werden, dass Captopril zu einer morphologisch erfassbaren Schädigung der Nieren führt. Die histologischen Veränderungen sind mit denen einer chronischen Nephropathie vereinbar. Beobachtet wurden Sekretzylinder, eine diskrete Kortikalisatrophie, eine

Glomerulusfibrose und leichte Atrophie der Sammelrohrepithelien, sowie perivaskuläre Entzündungen. Zusätzlich Veränderungen, die direkt durch die ACE-Hemmer bedingt sein können, wurden nicht beobachtet.

III.4.2 AT₁-Rezeptor-Antagonisten

Auch die AT₁-Rezeptor-Antagonisten (Sartane) führten nicht zu signifikanten Unterschieden in der Überlebenszeit. Jedoch überlebten die Tiere etwa genauso lange wie die Bezugsgruppe und starben nicht, wie die mit ACE-Hemmern behandelten Tiere, signifikant früher. Die Nierenfunktionswerte lagen bei den Untersuchungen teilweise deutlich über dem Toleranzbereich und auch über den Werten der entsprechenden Bezugsgruppen. Studien mit Candesartan alleine, ohne zusätzliche Aktivitäten haben gezeigt, dass die Unterbrechung der kontinuierlichen Gabe für zwei Wochen zu einer Normalisierung der Harnstoffwerte führt.

III.4.2.1 Losartan

Wie schon beschrieben, konnte die Überlebenszeit durch Losartan nicht verbessert werden. Im Vergleich zum ACE-Hemmer gab es jedoch keine Todesfälle zu Beginn der Studie. Die Harnstoffwerte stiegen nach wenigen Wochen stärker als bei allen anderen Untersuchungen an. Obwohl die Mäuse Werte erreichten, die bei anderen Tieren nur im präfinalen Stadium gesehen wurden, zeigten sie zu Beginn trotz der hohen Harnstoffkonzentrationen keine weiteren Anzeichen einer Niereninsuffizienz. Im Stadium der dekompensierten Niereninsuffizienz stiegen die Werte nicht mehr deutlich an, obwohl im Einzelfall auch Harnstoffwerte von über 400 mg/dl gemessen wurden.

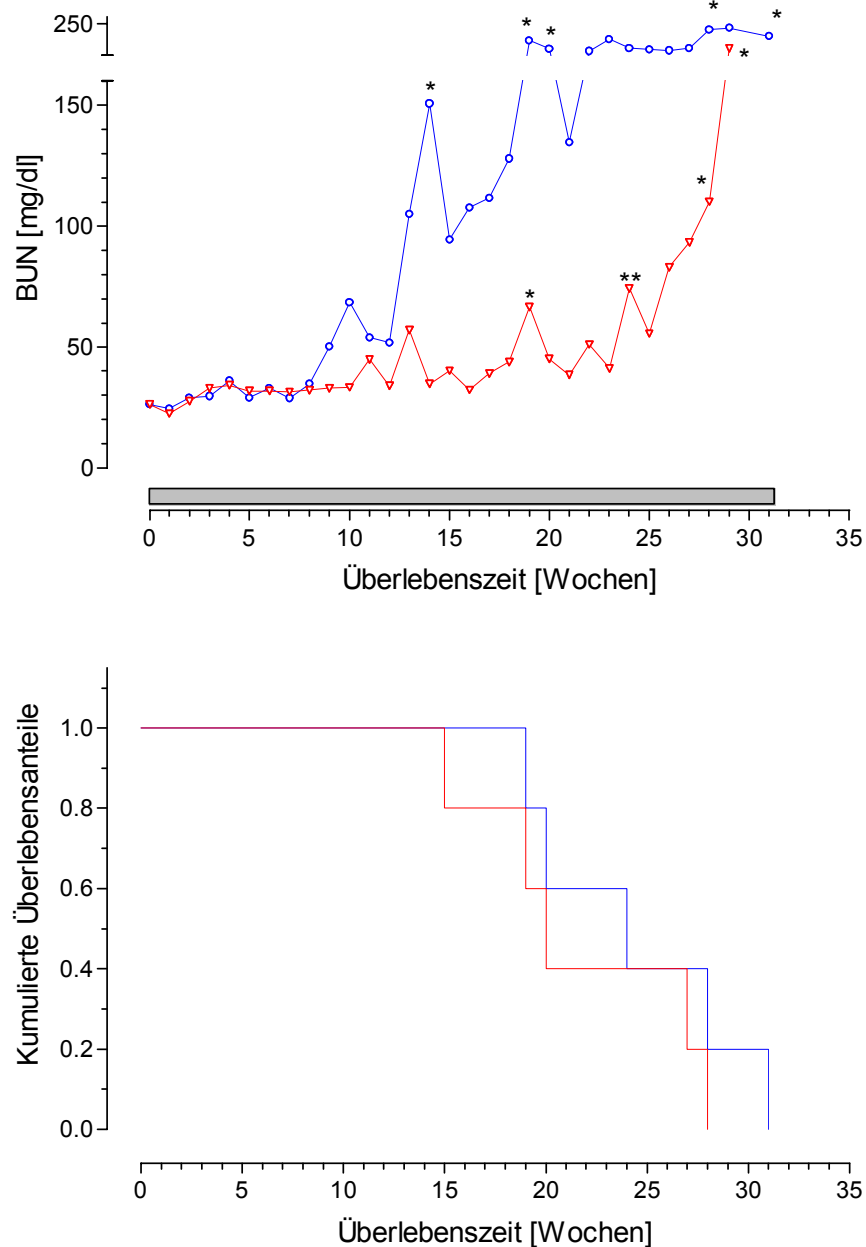


Abbildung III-29, III-30: Vergleich der BUN-Konzentrationen und Überlebenszeiten nach der Injektion von 600 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin. (—○— 20 mg/l Losartan; —△— kein Losartan)

Histologisch waren nach 8 Wochen nur diskrete Schädigungen zu beobachten. Es zeigte sich eine Kortikalisatrophie und eine leichte Fibrose. Nach 20 Wochen zeigte sich zusätzlich zur Rindenatrophie eine Atrophie der Sammelrohre.

III.4.2.2 Candesartan

Auch mit Candesartan, das irreversibel an den Rezeptor bindet, konnte keine Verbesserung der Überlebenszeit erreicht werden. Die Harnstoffwerte stiegen zeitig an, obwohl die Höhe der Harnstoffwerte nicht nur durch die Nephropathie bedingt waren, sondern auch direkt auf die Gabe von Candesartan zurückzuführen war.

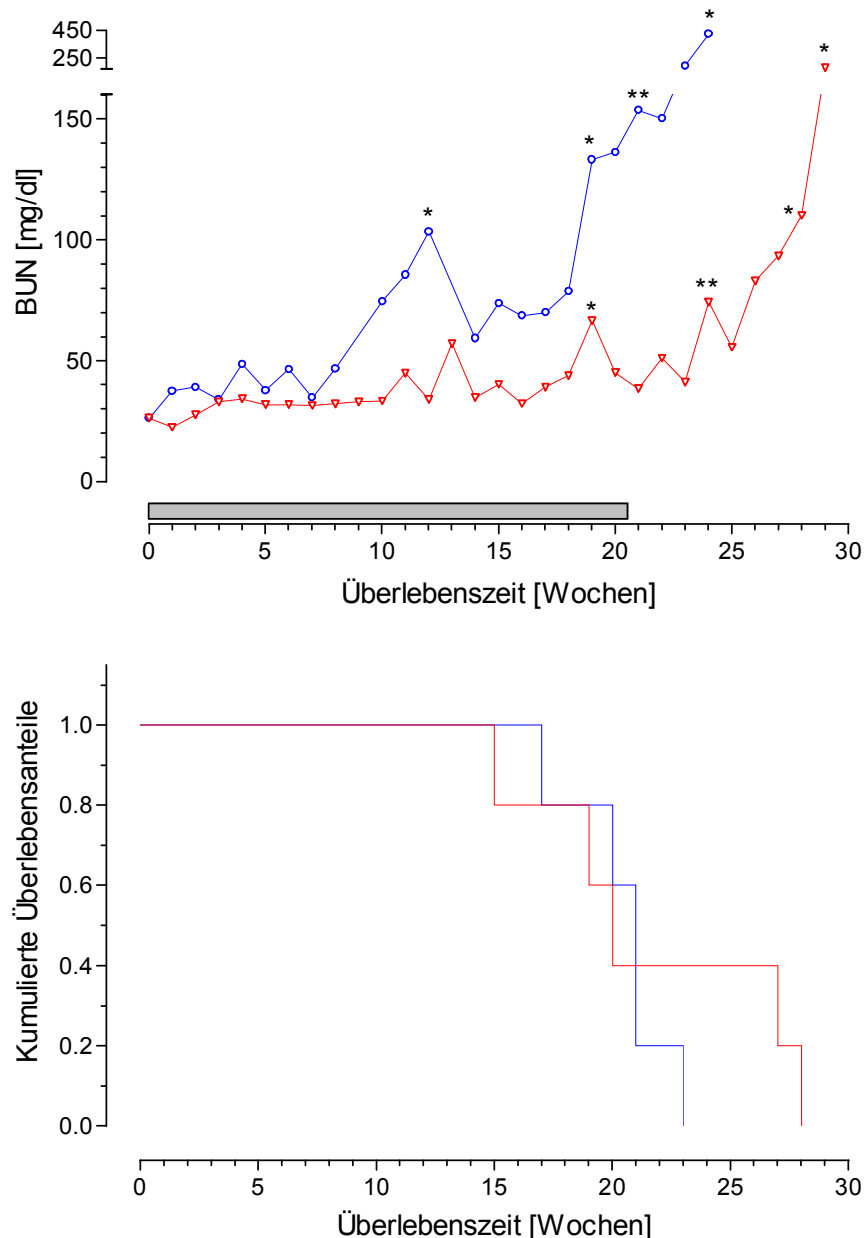


Abbildung III-31, III-32: Vergleich der BUN-Konzentrationen und Überlebenszeiten nach der Injektion von 600 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin. (—○— 32 mg/l Candesartan; —△— kein Candesartan).

III.4.3 Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten

Auch der Aldosteron-Rezeptor-Antagonist Spironolacton konnte nicht das Überleben verlängern. Die Tiere starben sogar vor ihrer Bezugsgruppe. Als Zeichen der Nierenfunktionsstörung stiegen die Harnstoffwerte entsprechend zeitiger an. Die Tiere, die Spironolacton erhalten hatten, starben signifikant früher ($p < 0,05$).

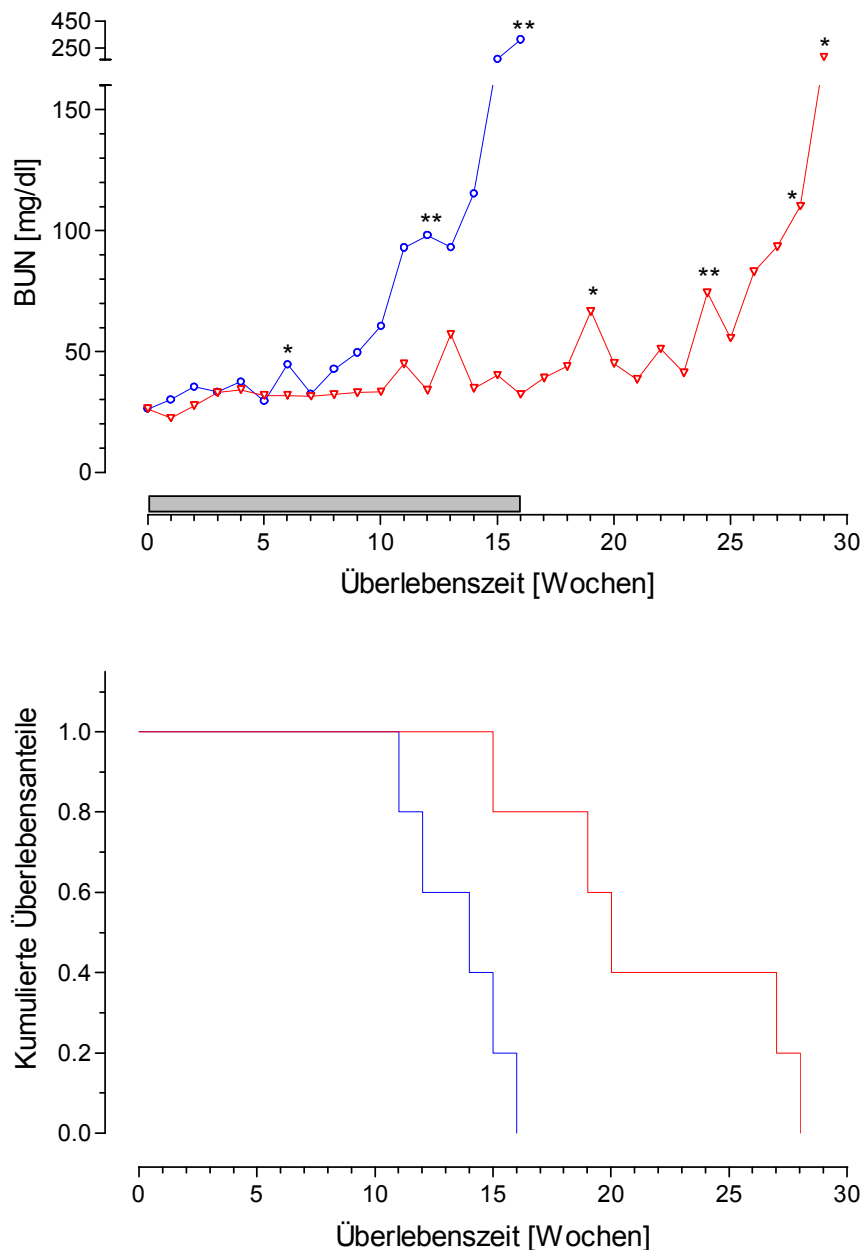


Abbildung III-33, III-34: Vergleich der BUN-Konzentrationen und Überlebenszeiten nach der Injektion von 600 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin. (—○— 50 mg/kg KG Spironolacton; —△— kein Spironolacton).

III.4.4 Antihypertensiva

Der Vergleich zwischen der Bezugsgruppe und den Tieren, die mit Antihypertensiva wie dem β -Adrenozeptor-Antagonist Propranolol oder dem Kalziumantagonisten Verapamil behandelt wurden, ergab keinen signifikanten Unterschied bei den Funktionsparametern oder der absoluten Überlebenszeit ($p > 0,05$). Propranolol führte zu einer leicht verbesserten Überlebenszeit.

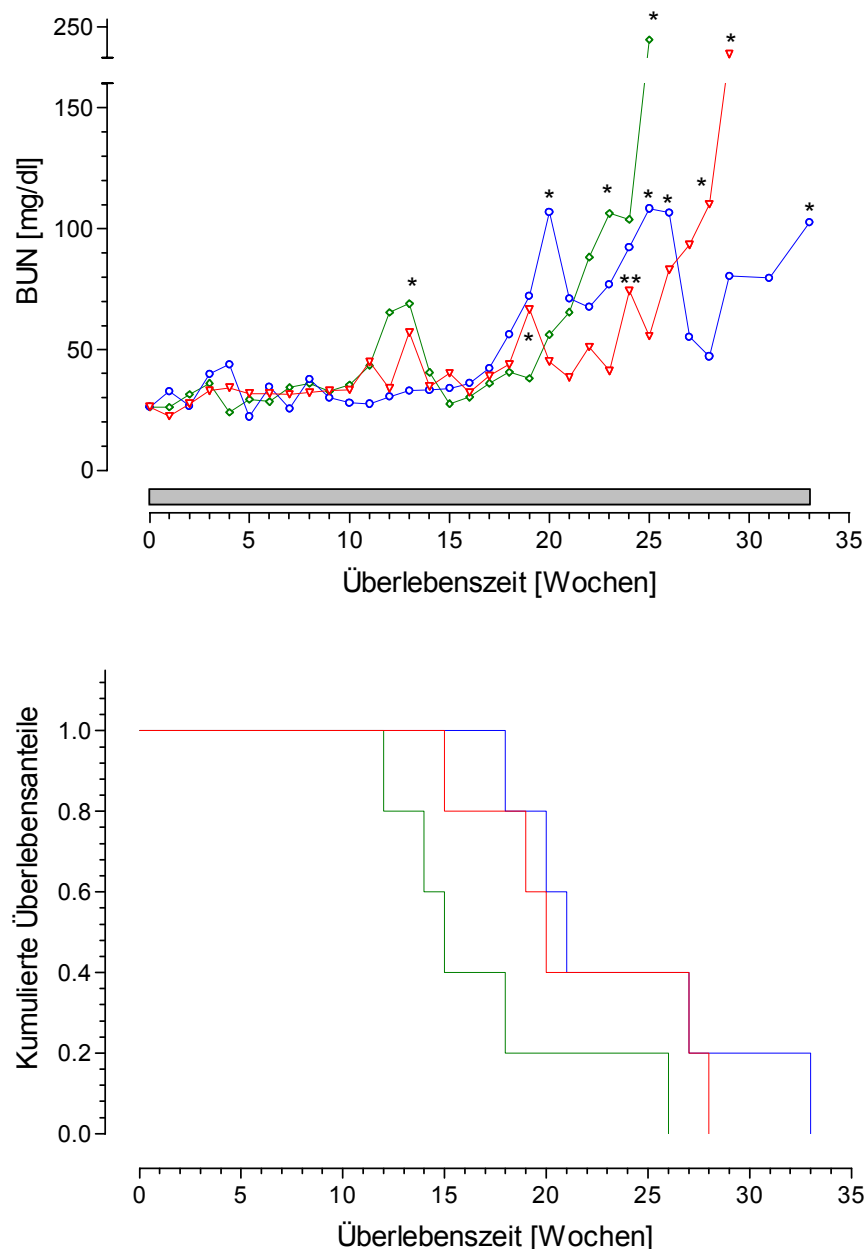


Abbildung III-35, III-36: Vergleich der BUN-Konzentrationen und Überlebenszeiten nach der Injektion von 600 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin. (—○— 50 mg/kg KG Propranolol; —◇— 50 mg/kg KG Verapamil; —△— Bezugsgruppe, kein Propranolol, kein Verapamil).

III.4.4.1 Histologie

Auch lichtmikroskopisch konnten keine eindeutigen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden. Es zeigten sich nach mehreren Monaten die typischen Zeichen einer chronischen Strahlennephropathie mit Sekretzylindern, interstitieller Fibrose und Parenchymatrophien, auch perivaskuläre Infiltrate waren erkennbar. Zusätzlich zeigte sich eine Fibrose der Glomeruli und Tubuli.

III.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Durch die metabolische Endoradiotherapie mit DTPA-D-Glu¹-Minigastrin lässt sich eine Strahlenneuropathie experimentell induzieren. Das Ausmaß und die Zeit, in der sich die Strahlenneuropathie ausbildet, ist maßgeblich von dem verwandten Radiometall abhängig. Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass Auger/Konversionselektronen-Emitter bei gleicher Nierendosis im Vergleich zu α - und β -Strahlern deutlich geringere Schädigungen am Nierenparenchym verursachen. Diese Ergebnisse können sowohl durch Funktionsparameter, Überlebenszeit und durch histologische Untersuchungen belegt werden.

Zum weiteren Schutz der Niere von der ionisierenden Strahlung sind Amifostin und Selenit geeignet. In dieser Studie konnte durch Selenit die Überlebenszeit signifikant gesteigert werden. Unter dem hier gewählten Ansatz blieben die Nierenfunktionswerte durch Amifostin über ein Jahr stabil, wobei sich hingegen die Werte der Bezugsgruppe deutlich verschlechterten. Des weiteren konnte histologisch ein eindrucksvoller Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden. Mit Amifostin behandelte Tiere wiesen nur marginal pathologische Veränderungen auf, die Bezugsgruppe zeigte nach gleicher Zeit eine ausgeprägte Fibrosierung der untersuchten Nieren. Die Vitamine A, C und E konnten hingegen die Strahlenneuropathie in dieser Studie nicht günstig beeinflussen.

Die positiven, in der Literatur bei Ratten beschriebenen Erfolge mit ACE-Hemmern konnten durch die eigenen Ergebnisse bei Mäusen nicht bestätigt werden. Es zeigte sich sogar, dass ACE-Hemmer das Ausmaß der Strahlenneuropathie bei der untersuchten Endoradiotherapie verstärken und die Überlebenszeit drastisch verkürzen. Auch die Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten waren nicht in der Lage, die Nephropathie positiv zu beeinflussen. Im Vergleich zu den ACE-Hemmern führten sie jedoch nicht zu einer Verkürzung der Überlebenszeit. Die verwandten Antihypertensiva führten zu ähnlichen Ergebnissen. Propranolol war das einzige Antihypertensivum, nach dessen Gabe zumindest einige Tiere länger als die Bezugsgruppe überlebten.

IV DISKUSSION

Der CCK-B/Gastrin-Rezeptor wird vom medullären Schilddrüsenkarzinom und dem kleinzelligen Bronchialkarzinom exprimiert. Gastrin wirkt dabei mitogen und fördert so die Proliferation der Tumorzellen. Auch D-Glu¹-Minigastrin bindet an diese Rezeptoren und kann über ein DTPA-Derivat mit Auger/Konversionselektronen-Emittern, α -Strahlern, sowie β -Strahlern markiert werden. Minigastrin kann sowohl diagnostisch als auch therapeutisch in der Behandlung von malignen Tumorerkrankungen genutzt werden, sofern die Tumore diesen Rezeptor exprimieren. In dieser Untersuchung wurde dieses radioaktiv markierte D-Glu¹-Minigastrin verwendet, um mögliche Nebenwirkungen der metabolischen Endoradiotherapie genauer zu untersuchen.

Als langfristige, unerwünschte Wirkung kann es bei diesem Peptid und einer hohen applizierten Aktivität zu einer radiotoxischen Anreicherung des Peptids in der Niere kommen und so eine Nierenparenchymschädigung induzieren.

Diese Arbeit befasste sich mit den Möglichkeiten der Reduktion dieser Nephrotoxizität. Das langfristige Ziel war dabei, die drohende Niereninsuffizienz möglichst zu vermeiden bzw. ihr Ausmaß zu reduzieren. In Verbindung mit einer geringeren Nephrotoxizität wäre es hiermit möglich, eine höhere Gesamt- und Tumoraktivität zu applizieren und damit den Erfolg dieser Therapie zu steigern.

IV.1 Parallelen und Unterschiede zwischen interner und externer Strahlennephropathie

Die Einteilungen der Strahlennephropathie nach Luxton, Mostofi und Sarre und Moser sind auch für die strahleninduzierte Nephropathie bei der metabolischen Endoradiotherapie gültig. Die Läsionen, die durch die metabolische Endoradiotherapie mit DTPA-D-Glu¹-Minigastrin hervorgerufen werden, entsprechen den dosisabhängigen Nierenschäden bei einer Röntgenbestrahlung. Je höher die Dosis, desto schneller und stärker tritt die Fibrosierung ein. Nach den vorliegenden Ergebnissen ist bei einer Endoradiotherapie im Gegensatz zu einer konventionellen Röntgenbestrahlung eine weitaus höhere Organdosis notwendig, um ähnliche Parenchymschäden experimentell hervorzurufen. Eine Röntgenbestrahlung der

Nieren mit 45 Gy und 50 Gy führte in einer Studie bei 8 von 12 Mäusen innerhalb von 20 Wochen zum Tode (JORDAN et al. 1978). Ähnliche Überlebenszeiten wurden in dieser Studie bei einer Injektion von 600 μCi ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin gesehen. Dies entspricht einer Organdosis von 115 Gy. Das morphologische Ausmaß der Schäden ist aber durchaus vergleichbar. Als Parameter für die Progressivität der Nephropathie kann sehr gut die Blut-Harnstoff-Stickstoff-Konzentration (BUN) herangezogen werden, während die Plasma-Kreatininwerte nur bedingt aussagekräftig waren. Solange die Harnstoffwerte im Toleranzbereich zwischen 22.5 und 30 mg/dl blieben, wiesen die Tiere eine normale Nierenfunktion auf bzw. befanden sich im Stadium der kompensierten Retention. BUN-Werte von über 100 mg/dl sprechen für eine präterminale Niereninsuffizienz. Dagegen wurden unter der Behandlung mit Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten Harnstoffwerte über 100 mg/dl über einen längeren Zeitraum gut toleriert.

Nicht nur bei der Röntgenbestrahlung, sondern auch bei der metabolischen Endoradiotherapie konnte eine renale Anämie beobachtet werden. Die Anämie trat nicht im akuten Stadium auf, wurde aber mit dem Fortschreiten der Niereninsuffizienz in den späteren chronischen Stadien gesehen.

In der Gesamtheit ähneln sich die Parenchymschädigungen sowohl makroskopisch, als auch mikroskopisch in ihrer Morphologie, dennoch lassen sich einige Unterschiede zwischen Endoradiotherapie und perkutaner Bestrahlung aufzeigen. Die nukleartherapeutisch behandelten Tiere wiesen im chronischen Stadium regelmäßig perivaskuläre, inflammatorische Infiltrate auf, die bei der Röntgenbestrahlung nicht beobachtet wurden (WHITE 1975, FAJARDO et al. 1976). Eine entzündliche Komponente gehört somit zu dem Vollbild der Strahlennephropathie bei der metabolischen Endoradiotherapie.

IV.2 Auswirkungen verschiedener Emitter auf die strahleninduzierte Nephropathie

Die eingesetzten Emitter zeigten teilweise erhebliche Unterschiede in Bezug auf die Ausprägung der Strahlennephropathie bei der Applikation von DTPA-D-Glu¹-Minigastrin. Bei gleicher Wirkung auf Tumorgewebe und einer vergleichbaren Nierendosis traten bei dem untersuchten harten β -Strahler ^{90}Y (Yttrium) die

folgeschwersten Formen der strahleninduzierten Nephropathie auf. Eine ausgeprägte Fibrose war im chronischen Stadium zu beobachten. Vergleichbare Nierenveränderungen ließen sich auch bei dem verwendeten α -Strahler ^{213}Bi (Wismut) beobachten. Im Vergleich zu α - und β -Strahlern wies aber der Auger/Konversionselektronen-Emitter ^{111}In (Indium) eine deutlich geringere Nierentoxizität bei gleicher Aktivität auf, bzw. wies die gleiche Überlebenszeit und Nierenmorphologie bei einer doppelt so hohen Nierendosis auf.

Die gravierenden Unterschiede der einzelnen Strahlungsarten liegen nicht an einer unterschiedlichen Biodistribution oder einer verminderten Serumstabilität der untersuchten Emitter. Aus diesen Beobachtungen muss geschlossen werden, dass die Nierentoxizität direkt mit den physikalischen Eigenschaften der emittierten Teilchen zusammenhängt und nicht auf einer unterschiedlichen biologischen Halbwertszeit beruht. Diese Zusammenhänge wurden durch eine Vielzahl von Experimenten der Abteilung Nuklearmedizin der Universität Göttingen bewiesen.

Diese Beobachtungen lassen sich durch die Reichweite der emittierten Teilchen und ihren linearen Energietransfer (LET) erklären. Die β -Emitter besitzen beim Vergleich der untersuchten radioaktiven Substanzen den geringsten linearen Energietransfer (*low LET*), aber dafür die größte Reichweite (mehrere Millimeter im Gewebe). Entlang der gesamten Gewebeeindringtiefe kommt es nur zu vergleichsweise wenigen Ionisationsvorgängen mit der Bildung von freien Radikalen. Die Anzahl der Radikale wird für einen Großteil der Zellschäden verantwortlich gemacht. Übertragen auf die Niere schädigen die β -Strahler nicht nur die Tubuluszellen, in deren Lysosomen das radioaktiv markierte DTPA-D-Glu¹-Minigastrin angereichert wird, sondern auch noch in größerem Maße ihr unmittelbares Umfeld. Folgt man, dass ein Großteil aller proximalen Tubuluszellen das Radiometall in gleicher Weise aufgenommen hat, so ist davon auszugehen, dass fast das gesamte Nierenparenchym im Bestrahlungsfeld liegt, einschließlich der radiosensitiven vaskulären und glomerulären Strukturen.

Die sogenannten *high LET* Emitter, wie α -Strahler und Auger/Konversionselektronen-Emitter geben ihre Energie auf einer viel kürzeren Wegstrecke an die Umgebung ab. Die Ionisationsdichte ist entlang der kürzeren Wegstrecke viel höher, d. h. es entstehen in einem kleineren Umfeld mehr freie Radikale und eine intensivere Schädigung des Gewebes bleibt auf ein kleineres Areal begrenzt. Der α -Strahler Wismut besitzt noch eine Eindringtiefe von maximal 100 μm und kann somit

noch mehrere Zellen neben den Tubuluszellen schädigen. Folglich können nicht mehr so viele Zellen im Umfeld der Strahlungsquelle beeinträchtigt werden. Trotzdem muss man davon ausgehen, dass die Reichweite der α -Strahler noch so groß ist, um einen großen Anteil der Gefäße und Glomeruli durch die ionisierende Strahlung zu schädigen.

Die Auger/Konversionselektronen-Emitter bestrahlen aufgrund ihrer geringen Reichweite von einigen Nanometern bis zu wenigen Mikrometern letztlich die Zelle und ihren Zellkern, in denen das radioaktive Indium abgelagert ist. Die unmittelbar angrenzende Zelle kann noch partiell bestrahlt werden (siehe Abbildung I-4). Dementsprechend werden zum größten Teil nur die Tubuluszellen selbst bestrahlt, während andere radiosensitive Nierenstrukturen nur in einem weitaus geringeren Maße der ionisierenden Strahlung ausgesetzt werden.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass durch die Wahl eines geeigneten Emitters die Strahlenexposition der Niere deutlich reduziert werden kann. Voruntersuchungen belegen, dass der Anti-Tumor-Effekt des markierten Minigastrins durch die Wahl eines *high* LET Emitters mit kurzer Reichweite (z. B. Indium) im Vergleich zu *low* LET Emittern mit großer Reichweite (z. B. Yttrium) nicht gemindert wird, sondern einen stärkeren Anti-Tumor-Effekt aufweist (BEHR et al. 2000).

Aus diesen Gründen wurde für die weiteren Untersuchungen nur noch Yttrium als Emitter verwendet, weil nur mit dem harten β -Strahler in einem begrenzten Zeitraum eine beabsichtigte Schädigung der Nieren erreicht werden konnte.

IV.3 Verminderung der Nephrotoxizität durch Antioxidantien

Die Zytoprotektion gesunder Zellen erlangt in der Behandlung maligner Erkrankungen immer mehr an Bedeutung. Dabei existieren zwei verschiedene Ansatzpunkte, um freie Radikale, die auch durch die ionisierende Strahlung entstehen, zu binden und demgemäß gesundes Gewebe zu schützen. Zum einen können Antioxidantien additiv hinzugefügt werden. Dazu sind Medikamente mit freien Thiolgruppen wie das Amifostin besonders geeignet, aber auch antioxidative Vitamine entsprechen diesem Prinzip. Andererseits ist es möglich, die körpereigenen, internen Systeme zur Eliminierung freier Radikale zu unterstützen. Neben vielen anderen Enzymen ist die Glutathionperoxidase 1 (GPx) an diesem

Prozess maßgeblich beteiligt. Ihre Funktion kann aber nur durch eine ausreichende Versorgung mit Selen aufrecht erhalten werden.

IV.3.1 Amifostin

Unter den über 4400 Substanzen, die am Walter Reed Army Research Institute getestet wurden, war Amifostin eines der effektivsten antioxidativen Substanzen bei vergleichsweise geringer Toxizität.

Durch die einmalige Gabe von 200 mg/kg KG Amifostin i. p. (YUHAS et al. 1980) konnte nach makroskopischen und histologischen Kriterien eine deutliche Verminderung der nephrotoxischen Wirkung des DTPA-D-Glu¹-Minigastrins beobachtet werden. Unter derselben applizierten Aktivität zeigten die Tiere der Bezugsgruppe schwere Fibrosierungen der Nieren und laborchemische Anzeichen einer zunehmenden Niereninsuffizienz. Zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten wiesen die mit Amifostin behandelten Tiere nur marginale histologische Veränderungen auf. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter Amifostin konnte nicht beobachtet werden, und die Harnstoff-Stickstoffwerte blieben während des gesamten Beobachtungszeitraums im Toleranzbereich. Diese Untersuchungen zeigen eindrucksvoll die bereits nachgewiesene strahlenprotektive Wirkung des Amifostins.

Obwohl in Deutschland Amifostin nur zur Reduktion der nephrotoxischen Nebenwirkungen von Platinverbindungen bei der Behandlung von Ovarialtumoren zugelassen ist, konnten einige präklinische Studien nachweisen, dass Amifostin die Toxizität einer Vielzahl von Chemotherapeutika und ionisierender Strahlung minimieren kann (GLOVER et al. 1984, DONALDSON et al. 1984, BOHUSLAVIZKI et al. 1999, SANTINI und GILES 1999, HERMAN et al. 2000).

Eine Reduktion der Nephrotoxizität bei erhaltenem Anti-Tumor-Effekt wurde auch bei dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) (TANNEHILL et al. 1997), beim Blasenkarzinom (HEIDENREICH et al. 1999) und bei weiteren Tumoren beobachtet. Besonders die Nieren, sowie Herz, Lunge und Leber, sind in der Lage, Amifostin in größeren Mengen aufzunehmen und im Parenchym anzureichern und sind so vor den Folgen einer Bestrahlung geschützt (UTLEY et al. 1976, WASHBURN et al. 1976). Die Nephrotoxizität kann jedoch nicht vollständig reduziert werden, aber mit einer zusätzlichen Gabe von Amifostin kann die Cisplatindosis bis auf das 2,2-fache

gesteigert werden, ohne klinische Anzeichen einer vermehrten Schädigung zu erhalten (TRESKES 1992a). Die Strahlendosis kann auch um das 1,2-fache gesteigert werden (DONALDSON et al. 1984).

In weiteren Studien konnte mit N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), einem spezifischen Marker für Tubulusläsionen, gezeigt werden, dass Amifostin in der Lage ist, speziell die Tubuluszellen zu schützen (WEICHERT-JAKOBSEN et al. 1999).

Zusätzlich unterstützt Amifostin DNA-Reparaturvorgänge (MURLEY und GRDINA 1995, MURLEY et al. 1997, TRESKES et al. 1991). Dabei konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass Amifostin nur auf gesundes Gewebe einen protektiven Effekt ausübt. Die schädigende Wirkung der radioaktiven Strahlung auf die Tumorzellen wird nicht verringert (YUHAS 1980a, CALABRO-JONES et al. 1988, KEMP et al. 1996, HEIDENREICH et al. 1999). Außerdem konnte sogar eine zusätzliche Sensibilität einiger Tumore gegenüber einer kombinierten Strahlentherapie in Verbindung mit Amifostin nachgewiesen werden (VALERIOTE und TOLEN, 1982, TRESKES et al. 1992a, TRESKES et al. 1994, DOUAY et al. 1995).

In dieser Studie wurde nur die einmalige Applikation von Amifostin kurz vor der Injektion der Radioaktivität untersucht. Injiziert wurde ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin, wobei das Yttrium eine Halbwertszeit von 64 Stunden besitzt und erst nach 20 Tagen 1/1000 der ursprünglich applizierten Aktivität aufweist. Zusätzliche eigene Untersuchungen (Daten hier nicht dargestellt) zeigten, dass eine weitere Injektion oder Dauerinfusionen von Amifostin nicht möglich ist, da die Akuttoxizität des Amifostins dosislimitierend ist.

IV.3.2 Selenit

Der protektive Effekt des Selenits gegenüber ionisierender Strahlung ist seit langem bekannt (CEKAN et al. 1985, OVERVAD et al. 1985) und wurde auch durch eine Vielzahl von neueren Untersuchungen bestätigt (LECCIA et al. 1993, RODEMANN et al. 1999, BÜNTZEL 1999). Dabei gehört Selen zu den essentiellen Spurenelementen, die wir täglich zu uns nehmen müssen, und wird in vielen Enzymen als Selenozystein benötigt (ROTRUCK et al. 1973). Viele dieser Selenozysteinproteine sind in eukaryontischen Zellen gefunden worden, von denen aber nur wenige bis heute genauer untersucht wurden (BEHNE et al. 1995). Zu den bekannten Enzymen

gehören die Glutathionperoxidasen, die an vielen antioxidativen Prozessen beteiligt sind und sowohl Wasser-, als auch Lipidperoxide reduzieren können (MULLENBACH et al. 1988, URSINI und BINDOLI. 1987). Die zytosolische Glutathionperoxidase ist ein Enzym, das natürlicherweise in den Zellen vorkommt und dafür sorgt, dass immer nur ein minimaler Anteil an freien Radikalen in den Zellen vorhanden ist. Sie ist dabei nicht an bestimmte Zellorganellen gebunden und ist so frei im Zytoplasma verfügbar. Alle inneren Organe sind in der Lage, das Enzym zu synthetisieren. Organe, wie Leber, Nieren und periphere Nerven weisen hohe Konzentrationen der Glutathionperoxidase auf. Die Radikale werden dabei über freie SH-Gruppen gebunden. Die Funktion der Glutathionperoxidase ist dabei von der Zufuhr des essentiellen Spurenelements Selen abhängig. Bei einer höheren Konzentration an freien Radikalen, wie sie bei Behandlungen mit ionisierender Strahlung anzutreffen ist, wird auch eine größere Zufuhr an Selenit benötigt. Unterbleibt diese oder ist die Zufuhr unzureichend, kann die Glutathionperoxidase nicht in einem ausreichenden Maße ihre Funktion aufrechterhalten. Dies führt im weiteren Verlauf zu einer Anreicherung von freien Radikalen in den Zellen, die wiederum für weitere Zellschäden verantwortlich sind.

Die vorliegende Arbeit belegt, dass die kontinuierliche Gabe von Selenit in den ersten zehn Tagen (entspricht fünf Halbwertszeiten des applizierten Yttriums) eine signifikante Verminderung der Strahlenneuropathie herbeiführen kann, die sich in einer besseren Überlebenszeit und Nierenfunktion äußert. Die histologisch erkennbaren Veränderungen weisen auf eine stärkere Ausprägung der Nephropathie bei der Bezugsgruppe hin.

Obwohl einige Arbeiten darauf hinweisen, dass höhere Konzentrationen von Selenit nicht die Aktivität der Glutathionperoxidase erhöhen (McCONNELL et al. 1975, HORVATH und IP 1975), zeigen neuere Studien, dass der nachweisliche Schutz, der durch die Applikation von Selenit entsteht, zumindest zu einem bestimmten Anteil auf diesem Effekt beruht, da in anderen Studien eine mindestens 5-fache Aktivitätssteigerung durch die Gabe von Selenit beobachtet wurde (DIAMOND et al. 1996). Zusätzlich hat Selenit einen Einfluss auf Zellzyklus und Apoptose (LU et al. 1994, HOCKENBERY et al. 1993).

Deshalb sollte bei therapeutischen Behandlungen mit ionisierenden Strahlen eine ausreichende Selenzufuhr gewährleistet sein, um die körpereigenen Abwehr-

mechanismen zu unterstützen und somit die Folgeschäden durch oxidative Prozesse an der menschlichen DNA zu minimieren.

Des weiteren haben Untersuchungen ergeben, dass der radioprotektive Effekt des Amifostins durch die simultane Applikation von Selenit additiv gesteigert werden kann. Der zugrundeliegende Mechanismus ist dabei noch nicht eindeutig geklärt. Wahrscheinlich entsteht die additive Wirkung dadurch, dass durch eine Kombination beider Substanzen sowohl zusätzlich freie Thiolgruppen des Amifostins vorhanden sind, als auch die Aktivität der bereits vorhandenen Glutathionperoxidase gesteigert wird (DIAMOND et al. 1996). Amifostin beeinflusst demnach nicht die Aktivitätssteigerung der GPx durch Selenit, eine Konzentrationserhöhung des Glutathions durch Amifostin ist aber beschrieben worden (MURLEY und GRDINA 1995). Da Glutathion der GPx als Wasserstoffdonator dient, wird angenommen, dass eine Erhöhung der intrazellulären Glutathionkonzentration einen stimulierenden Effekt auf die GPx ausübt (DIAMOND et al. 1996).

IV.3.3 Vitamine A und E

Die Gabe von Vitamin A und E konnte in dieser Studie nicht den gewünschten protektiven Effekt erzielen. Aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften konnten die Vitamine A und E nicht einfach im Trinkwasser gelöst werden. Alternativ wurden die Vitamine in DMSO (Dimethylsulfoxid) gelöst. Dadurch war es möglich, die Vitamine subkutan zu injizieren. Über zehn Tage hinweg sollten die Vitamine verabreicht werden, doch nach drei Tagen bildeten sich bei mehreren Tieren Nekrosen an der Einstichstelle, so dass auf weitere Injektionen verzichtet wurde. Dennoch konnte ein marginaler protektiver Effekt beobachtet werden, der jedoch nicht signifikant war. Dieser Effekt kann aber auch durch das Lösungsmittel DMSO hervorgerufen worden sein, da diese Substanz auch antioxidative Eigenschaften besitzt und in vitro Zellen vor Strahlenschäden zu schützen vermag (HOWELL et al. 1998). Dessen ungeachtet konnte in der selben Studie nur ein Schutz gegenüber einigen β -Emittern (^{32}P und $^3\text{H}_2\text{O}$) festgestellt werden. Ein Schutz gegenüber ^{131}I , ^3H und Auger/Konversions-elektronen-Emittern war nicht zu beobachten. Zusätzlich scheint DMSO nicht für eine Endoradiotherapie geeignet zu sein, weil DMSO auch Tumorzellen vor der

radioaktiven Strahlung schützen kann und somit die Erfolgsaussichten einer Therapie verringert (MOULDER et al. 1977).

In der darauf aufbauenden Untersuchung, in der die Vitamine als orale Emulsion verabreicht wurden, konnte kein positiver Effekt beobachtet werden. Die mit Vitaminen behandelten Mäuse starben zeitiger als die mit gleicher Aktivität behandelte Bezugsgruppe.

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu anderen Untersuchungen, die einen protektiven Effekt der Vitamine beschreiben (SIES 1993, RANA et al. 1993). Der protektive Effekt natürlich vorkommender Substanzen wird allgemein schwächer eingestuft, als die Effekte der synthetischen Thiole (WEISS und LANDAUER 2000). Dennoch konnte Vitamin E in der Kombination mit weiteren Substanzen die Nephrotoxizität von Cisplatin in einer tierexperimentellen Studie signifikant reduzieren (EL DALY 1998), und auch ohne die Kombination mit anderen Substanzen ist Vitamin E in der Lage, die Cisplatin assoziierte Nephrotoxizität zu minimieren, wenn es 12 Stunden vor der beginnenden Chemotherapie verabreicht wird (APPENROTH 1997). Weiterhin konnte in der Arbeit der protektive Effekt durch die zusätzliche Gabe von Vitamin C gesteigert werden. Neben den antioxidativen Eigenschaften unterdrückt Vitamin E die Proliferation der glomerulären Mesangiumzellen und reduziert so das Fortschreiten einer glomerulären Sklerose (OTANI et al. 1999).

Desgleichen ist für Vitamin A ein protektiver Effekt beschrieben worden, nicht nur für Röntgenstrahlen, sondern auch für Auger/Konversionselektronen-Emitter (HARAPANHALLI et al. 1994). In einer neueren Arbeit konnte Vitamin A die Proliferation glomerulärer Zellen und das Ausmaß einer Albuminurie deutlich reduzieren (WAGNER et al. 2000). Jedoch ist es im Rahmen einer Phase-1 Studie, in der Neuroblastompatienten mit cis-Retinsäure behandelt wurden, möglicherweise zu einer Vitamin A assoziierten Strahlenneuropathie in zwei von 263 Fällen gekommen. Nach einer Ganzkörperbestrahlung und anschließender Knochenmarktransplantation erhielten die Patienten nach 83 bzw. 100 Tagen 80 mg/m² cis-Retinsäure zweimal pro Tag. Bei Beginn der Vitamin A-Therapie lagen Serum-Kreatinin und die Harnstoff-Stickstoff-Werte im Normbereich. Innerhalb des zweiten Zyklus entwickelten die Patienten einen Hypertonus und eine Proteinurie, gleichzeitig stiegen die Nierenfunktionsparameter weit über die Normwerte an. Mikroskopisch wurden Anzeichen für eine Strahlenneuropathie gesichert. Eine

eingeleitete antihypertensive Therapie mit Enalapril (ACE-Hemmer) musste wegen einer Hyperkaliämie abgebrochen werden. Unter Amlodipin (Kalziumantagonist) normalisierten sich der Bluthochdruck wieder und die Funktionseinschränkung der Niere bildete sich innerhalb eines Jahres wieder zurück (TURMAN et al. 1999).

In dieser Studie wurden 263 Patienten untersucht. Von den 132 Patienten, die kein Vitamin A erhielten, entwickelte keiner eine Strahlennephropathie. Hingegen entwickelten zwei von 131 Patienten kurz nach der Gabe von Vitamin A eine strahlenbedingte Nephropathie, so dass eine Assoziation zwischen der Gabe von Vitamin A und der Strahlennephropathie nicht ausgeschlossen werden kann. Weiterhin ist Vitamin A selber nicht nephrotoxisch, jedoch verstärkt es die Strahlentoxizität in Mamma-, Blasen-, und Lungentumoren (WINDBICHLER et al. 1996, DELANEY et al. 1996, DUCHESNE und HUTCHINSON 1995).

Bislang sind nur sehr wenige Fälle in der Literatur beschrieben, und der endgültige Beweis, dass die Strahlennephropathie durch die Applikation von Vitamin A ausgelöst werden kann, ist bis heute nicht eindeutig erbracht. Dennoch unterstützen neue Untersuchungen diese Vermutung. In einer neueren Studie konnte gezeigt werden, dass eine Strahlennephropathie durch die zusätzliche Gabe von Vitamin A exazerbiert (MOULDER et al. 2002). Der auslösende Faktor ist dabei wahrscheinlich eine Verringerung der renalen Stickstoffmonoxid-Produktion (NO), die in diesem Experiment nachgewiesen werden konnte. Anderen Untersuchungen zur Folge führt diese NO-Depletion zu einer Verstärkung der Strahlennephropathie (COHEN et al. 1996a), so dass die Autoren davon ausgehen, dass Vitamin A die Progression der Strahlentherapie beschleunigt.

Auch die in dieser Studie erbrachten Ergebnisse sprechen für eine Vitamin A assoziierte Strahlennephropathie und unterstützen somit die neuesten Untersuchungsergebnisse anderer Autoren.

IV.3.4 Vitamin C

Auch Vitamin C konnte nicht zu einer deutlichen Verminderung der Nephrotoxizität in dieser Untersuchung beitragen. Eine leichte Verbesserung der Überlebenszeit ist zu beobachten, doch reicht diese nicht aus, um die Progression dieser Erkrankung signifikant zu verringern. Vitamin C gehört zu den Substanzen mit antioxidativen

Eigenschaften (SIES 1993) und ist in der Lage, Nephrotoxizitäten zu minimieren (APPENROTH und WINNEFELD 1998). Diese Wirkung reicht eventuell nicht mehr aus, um einen vollständigen Schutz bei der Applikation von Strahlung in therapeutischen Dosierungen zu gewährleisten. Ob höhere Ascorbinsäurespiegel den positiven Effekt dagegen verstärken, ist bisher nicht geklärt. Da Vitamin C keinen gegenteiligen Effekt induziert, erscheint die zusätzliche Gabe eine sinnvolle und unterstützende Maßnahme. Die alleinige Applikation von Vitamin C ist aber wahrscheinlich nicht ausreichend.

IV.4 Reduktion des progressiven Verlaufs der Strahlenneuropathie durch Eingriff in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

IV.4.1 ACE-Hemmer

Die verabreichten ACE-Hemmer konnten die Lebenserwartung der Mäuse nach der Bestrahlung nicht verlängern. Sie sind für die hier untersuchte Endoradiotherapie mit ^{90}Y -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin nicht geeignet, weil sie in dieser Versuchsreihe zu einer dramatischen Verschlechterung der Nierenfunktion und Überlebenszeit geführt haben. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den bisher gesammelten Daten aus der Strahlenheilkunde. Über den möglichen Nutzen der ACE-Hemmer aus der Sicht der Endoradiotherapie sind bis heute keine verlässlichen Daten vorhanden und die Annahme, dass die ACE-Hemmer ein entsprechendes therapeutisches Mittel darstellen, basieren auf strahlentherapeutischen Studien. In diesen wurde eine deutliche Reduzierung der Strahlenneuropathie durch die ACE-Hemmer und auch durch die Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten für strahlentherapeutische Zwecke von MOULDER et al. (1993, 1996, 1997, 1998a, 1998b, 1998c) und COHEN et al. (1992, 1994, 1996a, 1996b, 1997, 1999, 2000), sowie von OIKAWA et al. (1997) eindeutig beschrieben.

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System spielt nicht nur für die renale Hämodynamik eine wichtige Rolle, sondern es ist auch an Prozessen, wie Proliferation und Sklerosierung beteiligt (WOLF und NEILSON 1993). Dabei ist noch nicht eindeutig geklärt über welchen Mechanismus die ACE-Hemmer in erster Linie wirken. Diskutiert werden auf der einen Seite der antiproliferative Effekt (MOULDER et

al. 1998a, 1998b), da andere Antihypertensiva, die nicht das RAAS beeinflussen, nicht den gleichen Effekt erzielen konnten (JUNCOS et al. 1993, MOULDER et al. 1998a, COHEN et al. 1994). Neben den schon beschriebenen antiproliferativen Eigenschaften konnte in den letzten Jahren eine Angiotensin II abhängige Stimulierung des Wachstumsfaktors TGF- β 1 (*transforming growth factor-beta 1*) demonstriert werden (ITOH et al. 1993, KAGAMI et al. 1994), und es konnte des weiteren gezeigt werden, dass es nach einer Bestrahlung der Nieren zu einer gesteigerten TGF- β 1 Proteinsynthese kommt (OIKAWA et al. 1997).

TGF- β 1 ist eine von drei Isoformen eines Zytokins, das als Antwort auf Gewebeschäden vermehrt synthetisiert wird (BORDER und NOBLE 1994) und an einer Reihe von physiologischen und pathologischen Zellreparaturvorgängen beteiligt ist. Bei vielen renalen Erkrankungen, bei denen eine pathologische Anreicherung extrazellulärer Matrix nachweisbar war, konnte eine Überexpression von TGF- β 1 gefunden werden (NOBLE und BORDER 1997). Die Überexpression von TGF- β 1 ist von weiteren Faktoren abhängig, zu denen auch Angiotensin II gehört (ARAI et al. 1991). Da auch TGF- β 1 bei induzierten Strahlennephropathien erhöht ist, kann es durch eine Angiotensin II-Blockade gehemmt werden (DE CAVANAGH et al. 1999).

Andererseits zeigen neuere Daten, dass der protektive Effekt der ACE-Hemmer und der AT₁-Rezeptor-Antagonisten primär auf der Blutdrucksenkung beruht und gerade nicht auf blutdruckunabhängigen Eigenschaften (BIDANI et al. 2000). Weiterhin wird ein antioxidativer Effekt bei einer Langzeit-ACE-Hemmer-Therapie diskutiert (DE CAVANAGH et al. 1999).

Obwohl berichtet wurde, dass Dexamethason in der Behandlung der Strahlennephropathie effektiver sei als Captopril (GERACI et al. 1995), stehen die vorhandenen Ergebnisse zum größten Teil im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Studien. Die Unterschiede resultieren wahrscheinlich aus der grundsätzlich unterschiedlichen Art der Bestrahlung. Alle bisherigen Therapieansätze beziehen sich auf Experimente, die durch Röntgenbestrahlungen gewonnen wurden. MOULDER et al. beschrieben, dass die besten Ergebnisse erzielt werden, wenn direkt mit der Bestrahlung die Therapie mit ACE-Hemmern eingeleitet wird (MOULDER et al. 1998c). Hohe Dosen an Captopril (500 mg/l) waren dabei genauso effektiv wie geringere Konzentrationen unter 100 mg/l. Aber gerade dieses Therapieschema führte bei der hier durchgeführten Endoradiotherapie zu akutem Nierenversagen bei allen so behandelten Mäusen.

Die Unterschiede zwischen Endoradiotherapie und Röntgenbestrahlung beruhen möglicherweise auf der unterschiedlich hohen Nierendosis, die unter Umständen bei der Endoradiotherapie zu einer sehr viel ausgeprägteren Schwellung der Endothelzellen der Nierenarterien und -arteriolen führt. Daraus könnte im Verlauf eine höhergradige funktionelle Stenose der intrarenalen Gefäße resultieren (VERHEIJ et al. 1994).

Die Gabe von Captopril ist bei einer beidseitigen Nierenarterienstenose kontraindiziert, weil der starke initiale Blutdruckabfall ein akutes Nierenversagen verursachen kann. Unter Captopril starben in dieser Arbeit alle Tiere mit Harnstoff-Stickstoffwerten über 100 mg/dl in sehr kurzer Zeit. Die alleinige Gabe von 100 mg Captopril/l Trinkwasser wurde aber gut vertragen. Auch die histologischen Aufarbeitungen sprechen gegen eine toxische Wirkung des Captoprils. Es ist demzufolge von einer funktionellen Stenose auszugehen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Tiere wahrscheinlich durch eine verminderte Nierenperfusion an dem Bild eines akuten Nierenversagens gestorben sind. Obwohl es vielversprechende Forschungsergebnisse über die Verwendung von ACE-Hemmern bei einer Röntgenbestrahlung der Nieren gibt, ist bei der Behandlung der Strahlenneuropathie nach Endoradiotherapie große Vorsicht geboten.

IV.4.2 AT₁-Rezeptor-Antagonisten

Im Vergleich zu den ACE-Hemmern verkürzten die Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten nicht die Überlebenszeit, so dass ein großer Unterschied zwischen den Substanzklassen besteht. Die Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten waren aber in dieser Studie nicht in der Lage, die Auswirkungen der Strahlenneuropathie deutlich zu mildern. Nur feingeweblich war diese Wirkung partiell anhand einer geringeren Fibrosierung nachweisbar. Der protektive Effekt fiel aber viel geringer aus als erwartet. Aus den Arbeiten von Moulder und Cohen geht hervor, dass die AT₁-Rezeptor-Antagonisten die Lebenserwartung der Tiere wesentlich verlängern können.

Der Grund, weshalb die Sartane nicht in dem gleichen Ausmaß wie bei der Röntgenbestrahlung die Anzeichen der Schädigungen reduziert, ist noch ungewiss. Vermutlich ist die sehr viel höhere Nierendosis bei Endoradiotherapie als ein Faktor

anzusehen, der dazu beiträgt, dass die Medikamente nicht die gleiche Wirkung erzielen. PETERS et al. (1998) weisen darauf hin, dass erst mit einer Dosis von 500 mg Losartan/l Trinkwasser, also einer mehr als zehnmal so großen Dosis wie sie in dieser Studie verwandt wurde, die Überproduktion von TGF- β 1 reduziert werden kann. Die maximale Reduktion von TGF- β 1 durch AT₁-Rezeptor-Antagonisten liegt bei 45%. In einer Dosierung, die geeignet ist, den Blutdruck zu normalisieren, konnte TGF- β 1 aber nur moderat reduziert werden. Eine weitere Reduktion des TGF- β 1 ist jedoch möglich, wenn die Sartane zusammen mit einer proteinarmen Diät verabreicht werden. Die Reduktion von TGF- β 1 konnte hierbei auf 60-65% gesteigert werden (PETERS et al. 2000).

Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen aber, dass Losartan unter einer Endoradiotherapie nicht die gleichen negativen Effekte der ACE-Hemmer hervorruft. Inwiefern die Sartane nicht zu einem akuten Nierenversagen führen, ist nicht eindeutig geklärt. Die ACE-Hemmer und die Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten wirken zwar beide auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, jedoch auf unterschiedlichen Ebenen.

Die ACE-Hemmer blockieren die Konvertase, die Angiotensin I in Angiotensin II überführt. Die Regulation der Aktivität des Bradykinins ist aber ebenfalls von diesem Enzym abhängig. So wird Bradykinin durch die Kininase II in inaktive Fragmente zerlegt. Diese inaktiven Fragmente besitzen dann nicht mehr die vasodilatatorischen Eigenschaften des Bradykinins. Interessanterweise ist die Kininase II identisch mit der Angiotensin I aktivierenden Konvertase (*angiotensin converting enzyme*). Durch diese Konvertase wird also gleichzeitig das Angiotensin-System aktiviert (Vasokonstriktion) und die Kininkaskade (Vasodilatation) inaktiviert. Eine Inaktivierung dieses Enzyms bewirkt also, dass Bradykinin nur in einem geringeren Maße abgebaut und inaktiviert wird und nur zu einem geringeren Teil Angiotensin II gebildet wird. Das Resultat ist eine verstärkte Vasodilatation.

Die Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten blockieren die Angiotensinwirkung direkt am Typ 1-Rezeptor und wirken sich nicht auf den Abbau des Bradykinins aus. Auch unter der Medikation von Losartan und Candesartan kann Bradykinin zu inaktiven Fragmenten abgebaut werden. Bradykinin wirkt dem vasokonstriktorischen Effekt des Angiotensins entgegen (ČERVENKA et al. 2001). Weiterhin zeigt der direkte Vergleich zwischen ACE-Hemmer und Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten, dass die ACE-Hemmer den Blutdruck in einem signifikant stärkeren Maße senken als das

die Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten dazu in der Lage wären (SEINO et al. 1988, IIMURA und SHIMAMOTO 1989, HELLER et al. 1997, GAINER et al. 1998). Nimmt man an, dass bei einer Endoradiotherapie mit einer Organdosis von über 100 Gy es zu einer ausgeprägten Endothelschwellung der renalen Gefäße kommt, ist der Unterschied zwischen ACE-Hemmer und Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten anscheinend durch ihre Beeinflussung der Bradykininkonzentration bedingt. Die stärkere Vasodilatation der ACE-Hemmer führt bei den hier beobachteten Tieren zu einem akuten Nierenversagen durch eine verminderte Nierenperfusion.

IV.4.3 Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten

Spironolacton, als Vertreter der Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten, war nicht in der Lage, die Nierenfunktionswerte und das Überleben zu verbessern. Eine zusätzliche, durch Spironolacton ausgelöste Hyperkaliämie könnte eine Ursache des vorzeitigen Sterbens sein. Da es aber bei der Blutentnahme aus dem retroorbitalen Venenplexus eine Hämolyse häufig beobachtet wird, konnte die Kaliumkonzentration nicht sicher genug bestimmt werden, um eine definitive Aussage zu treffen. Eine Zusatzmedikation von Spironolacton bei einer metabolischen Endoradiotherapie scheint zumindest nicht geeignet, um radiotoxischen Spätschäden günstig zu beeinflussen.

IV.5 Antihypertensiva

IV.5.1 Verapamil

Der Einfluss des Verapamil brachte keine Verbesserung der strahleninduzierten Nephropathie mit sich, obwohl in einzelnen Studien Verapamil die Glomerulosklerose unter Cisplatin durch eine Hemmung der mesangialen Zellproliferation verhindern konnte (GARCIA-COSMES et al. 1992). Der Unterschied in der Überlebenszeit war nicht signifikant im Vergleich zur Bezugsgruppe, die nur die Aktivität erhalten hatte. Verglichen mit den ACE-Hemmern kam es jedoch nicht zu

akuten Niereninsuffizienzen am Anfang der Studie. Auch im Vergleich zu den Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede. Kalziumantagonisten konnten aber erfolgreich zur Blutdrucksenkung bei einer Strahlennephropathie eingesetzt werden, nachdem ein ACE-Hemmer aufgrund einer Hyperkaliämie abgesetzt werden musste (TURMAN 1999). Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass gegebenenfalls die Normotonie eine größere Rolle spielt, als die blutdruckunabhängigen Eigenschaften der ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptor-Antagonisten (BIDANI et al. 2000).

IV.5.2 Propranolol

Die β -Adrenozeptor-Antagonisten konnten in diesem Modell keine signifikanten Verbesserungen erzielen, jedoch war auch hier der Unterschied zu den ACE-Hemmern deutlich. Auch im Vergleich zu den AT₁-Rezeptor-Antagonisten überlebten die Tiere etwas länger, dennoch war dieser Unterschied nicht signifikant. Es zeigte sich aber, dass die blutdruckunabhängigen Eigenschaften der ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptor-Antagonisten nicht zu einer milderen Ausbildung der Strahlennephropathie führten und somit nicht anderen Antihypertensiva deutlich überlegen waren. Die β -Adrenozeptor-Antagonisten erzielten mindestens vergleichbare Ergebnisse, die jedoch alleine betrachtet nicht zu einer signifikanten Situationsverbesserung geführt hatten.

Aus der Studie wird aber deutlich, dass die Harnstoffwerte unter einer Therapie mit Propranolol erst später ansteigen und besser zur Beurteilung des Nierenparenchymschadens geeignet sind. Bei den AT₁-Rezeptor-Antagonisten stiegen die Funktionsparameter sehr früh an. Diese hohen Konzentrationen sind aber nur zum Teil auf das Fortschreiten der Niereninsuffizienz zurückzuführen und zum anderen durch das Medikament an sich bedingt. Eine sichere Beurteilung der Niereninsuffizienz ist demzufolge nicht im gleichen Maße wie bei den anderen Antihypertensiva möglich.

Propranolol hat zusätzlich neben der primären pharmakologischen Aktivität auch antioxidative Eigenschaften und unterdrückt in Konzentrationen von über 10 mg/kg KG die Reninsekretion (BUHLER 1972). Diese Arbeit hat zwar gezeigt, dass alle Antihypertensiva die Überlebenszeit in diesem Modell nicht verlängern können,

dennoch könnte sich die unterstützende Gabe von Propranolol in Kombination mit den Phosphorothioaten (Amifostin) positiv auswirken, da sie neben der blutdrucksenkenden Wirkung den beschriebenen antioxidativen Effekt besitzen (WEISS und LANDAUER 2000).

V ZUSAMMENFASSUNG

Die metabolische Endoradiotherapie mit radioaktiv markiertem DTPA-D-Glu¹-Minigastrin ist eine neue Form der Radionuklidtherapie, die zur Behandlung maligner Erkrankungen, wie dem medullären Schilddrüsenkarzinom und dem kleinzelligen Bronchialkarzinom eingesetzt werden kann. Versuche mit Minigastrin haben gezeigt, dass es in der Diagnostik möglich ist, die Lokalisation von Metastasen in einem früheren Stadium zu diagnostizieren als es bisher mit anderen konventionellen Mitteln möglich ist. Auch bereits durchgeführte präklinische Studien zeigen erste erfolgversprechende Ergebnisse.

Um jedoch das Tumorgewebe zu schädigen, sind hohe Aktivitäten nötig. Das dosislimitierende Organ ist hierbei die Niere, da sie neben dem Tumor auch größere Mengen des radioaktiven Peptids aufnimmt und einlagert. Eine Reduktion der Nierentoxizität würde einerseits die Hauptnebenwirkung und die damit verbundenen Folgeerscheinungen minimieren, die von einer leichten Proteinurie bis zu einer terminalen Niereninsuffizienz reichen können. Andererseits könnte bei reduzierter Nierentoxizität die applizierbare Aktivität gesteigert werden und so die Remissionszeit verlängert werden.

In der Reduktion der Strahlennephrotoxizität spielt die Prävention eine größere Rolle als die Begrenzung des entstandenen Schadens. Daher beginnt die Therapie mit der Wahl geeigneter Peptide und Emitter. Zusätzliche Untersuchungen müssen ergeben, ob durch weitere Veränderungen der Peptidstruktur einer Anreicherung im renalen Parenchym verringert werden kann, ohne jedoch die Aufnahme in die Tumorzellen zu senken. Dessen ungeachtet schon heute kann das Ausmaß der Strahlennephropathie durch die Wahl geeigneter Emitter deutlich reduziert werden. Auger/Konversionselektronen-Emitter (z. B. ¹¹¹In) haben sich dabei als besonders vielversprechende Strahlungsquellen herausgestellt, weil sie aufgrund ihres hohen linearen Energietransfers nur eine sehr begrenzte Reichweite bei einer gleichzeitig hohen Ionisationsdichte besitzen. Dies hat zur Folge, dass fast ausnahmslos nur die Zellen geschädigt werden, die das Peptid internalisieren. Neben dem Tumor wären das in erster Linie die Tubuluszellen der Niere, die jedoch das Potential zur Regeneration besitzen. Die weitaus radiosensibleren Strukturen, wie Gefäße und Glomeruli, erhalten so nur eine weitaus geringere Strahlendosis. Indium emittiert

außerdem noch szintigraphisch erfassbare γ -Strahlen, wodurch die Lokalisation von Metastasen erleichtert wird und eine Aktivitätsbestimmung sicher durchzuführen ist. Die Verwendung von Auger/Konversionselektronen-Emittern bedeutet allerdings nicht, dass sich eine strahleninduzierte Nephropathie nicht mehr entwickeln kann. Auch hier ist die Niere durch eine Aktivitätsanreicherung stets gefährdet. Unterstützend können Substanzen eingesetzt werden, die eine Aktivitätsanreicherung im Tumor nicht behindern, aber in der Lage sind, radiotoxische Effekte in gesundem Gewebe zu reduzieren.

Als zusätzlicher Schutz können Antioxidantien kurz vor der Bestrahlung gegeben werden. Amifostin hat sich dabei als sehr potentes Mittel herausgestellt. Neben Amifostin ist Selenit eine weitere Substanz, die das Ausmaß der Strahlen-nephropathie reduzieren kann. Da beide Substanzen über verschiedene Mechanismen zu einer Verminderung der Radiotoxizität führen, kann die Wirkung des Amifostins auch durch eine zusätzliche Gabe von Selenit additiv gesteigert werden.

Die Vitamine A, C und E haben sich nicht als außerordentlich wirksam herausgestellt und sollten nicht allein in der Prävention eingesetzt werden. Vitamin A birgt außerdem die Gefahr einer Exazerbation der Strahlen-nephropathie und sollte nur mit sehr großer Vorsicht eingesetzt werden.

Sollte sich dennoch eine Strahlen-nephropathie entwickeln, so sind die ersten Symptome meistens ein Blutdruckanstieg und/oder eine Nierenfunktionsverschlechterung bzw. Proteinurie. Kortikoide sind in der Lage, die Symptome zu bessern, können aber nicht die Progressivität der Erkrankung aufhalten. Des weiteren scheint ein erhöhter Blutdruck die Ausbildung eines Nierenschadens zu fördern und sollte daher auf physiologische Werte eingestellt werden. In dieser Studie konnte kein blutdrucksenkendes Mittel die Progressivität der Strahlen-nephropathie verringern, ferner verschlechterten die ACE-Hemmer sogar die Prognose. Auch die alleinige prophylaktische Gabe von Antihypertensiva stellt nach dieser Untersuchung keinen geeigneten Weg zur Verbesserung der Prognose dar. Eine Einstellung des Blutdrucks ist bei erhöhten Werten jedoch nötig. Obwohl kein Antihypertensivum deutlich besser geeignet zu sein scheint, sollten die β -Adrenozeptor-Antagonisten besonders berücksichtigt werden, da sie neben dem antihypertensiven Effekt noch die Reninsekretion unterdrücken können und zusätzlich antioxidative Eigenschaften besitzen.

VI LITERATURVERZEICHNIS

Anderson S, Diamond JR, Karnovsky MJ, Brenner BM (1988):

Mechanisms underlying transition from acute glomerular injury to late glomerular sclerosis in a rat model of nephrotic syndrome.

J Clin Invest 82: 1757-1768

Appenroth D, Winnefeld K (1998):

Vitamin E and C in the prevention of metal nephrotoxicity in developing rats.

Exp Toxicol Pathol 50: 391-396

Appenroth D, Frob S, Keersten L, Splinter FK, Winnefeld K (1997):

Protective effects of vitamin E and C on cisplatin nephrotoxicity in developing rats.

Exp Toxicol Pathol 50: 391-396

Arneil GC, Harris F, Emmanuel IG, Young DG, Flatman GE, Zachary RB (1974):

Nephritis in two children after irradiation and chemotherapy for nephroblastoma.

Lancet 1: 960-963

Baldew GS, van den Hamer CJ, Los G, Vermeulen NP, de Goeij JJ, McVie JG (1989):

Selenium-induced protection against cis-diamminedichloroplatinum(II) nephrotoxicity in mice and rats.

Cancer Res 49: 3020-3023

Baermann G, Linser P (1904):

Über die lokale und allgemeine Wirkung der Röntgenstrahlen.

Münch Med Wschr 51: 996-999

Becker W, Spiegel W, Reiners C, Börner W (1996):

Besonderheiten bei der Nachsorge des C-Zell-Karzinoms

Nuklearmediziner 3: 167-181

Behar J, Biancani P (1980):

Effect of cholecystokinin and the octapeptide of cholecystokinin on the feline sphincter of Oddi and Gallbladder.

J Clin Invest 66: 1231-1239

Béhé M:

The influence of affinity and rate of internalisation for selecting peptides for radionuclide therapy.

Zitiert nach Inhaltsangabe des Vortrages (gehalten 07.05.1999). in: 13th Annual Meeting of the International Research Group on Immunoscintigraphy and Immunotherapy (IRIST), Göttingen, 7. Mai bis 8. Mai 1999

Behne D, Kyriakopoulos A (1995):

Neue Selenoproteine

Med Klin 90 (Suppl 1): 5-7

Behr TM, Goldenberg DM, Becker W (1998a):

Reducing the renal uptake of radiolabeled antibody fragments and peptides for diagnosis and therapy: present status, future prospects and limitations.
Eur J Nucl Med 25: 201-212

Behr TM, Jenner N, Radetzky S, Béhé M, Gratz S, Yücekent S, Raue F, Becker W (1998b):

Targeting of cholecystokinin-B/gastrin receptors in vivo: preclinical and initial clinical evaluation of the diagnostic and therapeutic potential of radiolabeled gastrin.
Eur J Nucl Med 25: 424-430

Behr TM, Béhé M, Becker W (1999a):

Diagnostic applications of radiolabeled peptides in nuclear endocrinology.
Q J Nucl Med 43: 268-280

Behr TM, Béhé M, Stabin MG, Wehrmann E, Apostolidis C, Molinet R, Strutz F, Fayyazi A, Wieland E, Gratz S, Koch L, Goldenberg DM, Becker W (1999b):

High-linear energy transfer (LET) α versus low-LET β emitters in radioimmunotherapy of solid tumors: therapeutic efficacy and dose-limiting toxicity of ^{213}Bi - versus ^{90}Y -labeled CO17-1A Fab' fragments in a human colonic cancer model.
Cancer Res 59: 2635-2643

Behr TM, Jenner N, Radetzky S, Béhé M, Gratz S, Yücekent S, Raue F, Becker W (1999c):

Radiolabeled peptides for targeting Cholecystokinin-B/Gastrin receptor-expressing tumors.
J Nucl Med 40: 1029-1044

Behr TM, Béhé M, Löhr M, Sgouros G, Angerstein C, Wehrmann E, Nebendahl K, Becker W (2000):

Therapeutic advantages of Auger electron- over β -emitting radiometals or radioiodine when conjugated to internalizing antibodies.
Eur J Nucl Med 27: 753-765

Berry JP, Pauwells C, Tlouzeau S, Lespinats G (1984):

Effect of selenium in combination with cis-diamminedichloroplatinum(II) in the treatment of murine fibrosarcoma.
Cancer Res 44: 2864-2868

Bidani AK, Griffin KA, Bakris G, Picken MM (2000):

Lack of evidence of blood pressure-independent protection by rennin-angiotensin system blockade after renal ablation.
Kidney Int 57: 1651-1661

Blake DD (1965):

Radiobiological aspects of the kidney.
Radiol Clin N Amer 3: 75-87

Blumenthal RD, Lew W, Reising A, Soyne D, Osorio L, Ying Z, Goldenberg DM (2000):

Anti-oxidant vitamins reduce normal tissue toxicity induced by radio-immunotherapy.
Int J Cancer 86: 276-280

Boerman OC, Oyen WJG, Corstens (2001):

Between the Scylla and Charybdis of peptide radionuclide therapy: hitting the tumor and saving the kidney.
Eur J Nucl Med 28: 1447-1449

Bohuslavizki KH, Klutmann S, Brenner W, Kröger S, Buchert R, Bleckmann C, Mester J, Henze E, Clausen M (1999):

Radioprotection of salivary glands by amifostine in high-dose radioiodine treatment.
Strahlenther Onkol 175 (Suppl 4): 6-12

Border WA, Noble NA (1994):

Transforming growth factor β in tissue fibrosis.
N Eng J Med 331: 1286-1292

Buchan AMJ, Polak JM, Solcia E, Capella C, Hudson D, Pearse A (1978):

Electron immunohistochemical evidence for the human intestinal I cells as source of CCK.
Gut 19: 403-407

Buffa R, Solcia E, Go VLW (1976):

Immunohistochemical identification of the cholecystokinin cell in the intestine mucosa.
Gastroenterology 70: 528-532

Buhler FR, Laragh JH, Baer L, Vaughan ED Jr, Brunner HR (1972):

Propranolol inhibition of renin secretion. A specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases.
N Engl J Med 287: 1209-1214

Büntzel J, (1999):

Erfahrungen mit Natriumselenit in der Behandlung von akuten und späten Nebenwirkungen der Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Karzinomen.
Med Klin 94 (Suppl 3): 49-53

Buschke A, Schmidt HE (1905):

Über die Wirkung von Röntgenstrahlen auf Drüsen.
Dtsch Med Wschr 31: 495-498

Bywaters T, Robbins MEC, Rezvani M (1994):

Captopril reduces the severity of radiation nephropathy in the rat (abstract).
Int J Radiat Biol 65: 129-130

Calabro-Jones PM, Aguilera JA, Ward JF, Smoluk GD, Fahey RC (1988):

Uptake of WR-2721 derivatives by cells in culture: identification of the transported form of the drug.

Cancer Res 48: 3634-3640

Capizzi RL (1996):

Amifostine: The preclinical basis for broad-spectrum selective cytoprotection of normal tissues from cytotoxic therapies.

Semin Oncol 23 (4 Suppl 8): 2-17

Carfagna PF, Chaney SG, Chang J, Holbrook DJ (1990):

Reduction of tetrachloro(dl-trans)1,2-diaminocyclohexaneplatinum (IV) (Tetraplatin) toxicity by the administration of diethyldithiocarbamate (DDTC), S-2-(3-aminopropylamino)-ethylphosphorothioic acid (WR-2721), or sodium selenite in the Fischer 344 rat.

Fundam Appl Toxicol 14: 706-719

Cekan E, Tribukait B, Vokal-Borek H (1985):

Protective effect of selenium against ionizing radiation-induced malformations in mice.

Acta Radiol Oncol 24: 267-271

Červenka L, Maly J, Karasová L, Šimavá M, Vítko Š, Hellerová S, Heller J, El-Dahr S (2001):

Angiotensin II-induced hypertension in bradykinin B² receptor knockout mice.

Hypertension 37: 967-973

Clozel JP, Hefti F (1988):

Cilazapril prevents the development of cardiac hypertrophy and the decrease of coronary vascular reserve in spontaneously hypertensive rats.

J Cardiovasc Pharmacol 11: 568-572

Cohen EP, Fish BL, Moulder JE (1992):

Treatment of radiation nephropathy with captopril.

Radiat Res 132: 346-350

Cohen EP, Moulder JE, Fish BL, Hill P (1994):

Prophylaxis of experimental bone marrow transplant nephropathy

J Lab Clin Med 124: 371-380

Cohen EP, Fish BL, Moulder JE (1996a):

The role of nitric oxide in radiation nephropathy.

Arch Physiol Biochem 104: 200-206

Cohen EP, Molteni A, Hill P, Fish BL, Ward WF, Moulder JE, Carone FA (1996b):

Captopril preserves function and ultrastructure in experimental radiation nephropathy.

Lab Invest 75: 349-360

Cohen EP, Fish BL, Moulder JE (1997):

Successful brief captopril treatment in experimental radiation nephropathy.
J Lab Clin Med 129: 536-547

Cohen EP, Fish BL, Moulder JE (1999):

Angiotensin II infusion exacerbates radiation nephropathy.
J Lab Clin Med 134: 283-291

Cohen EP, Regner K, Fish BL, Moulder JE (2000):

Stenotic glomerulotubular necks in radiation nephropathy.
J Pathol 190: 484-488

Cohen ML, Kurz KD (1982):

Angiotensin Converting Enzyme inhibition in tissues from spontaneously hypertensive rats after treatment with captopril or MK-421.
J Pharmacol Exp Ther 220: 63-69

Cohen ML, Wiley KS, Kurz KD (1983):

Effect of acute oral administration of captopril and MK-421 on vascular angiotensin converting enzyme activity in the spontaneously hypertensive rat.
Life Sci 32: 565-569

Cybulla M, Weiner SM, Otte A (2001):

End-stage renal disease after treatment with ⁹⁰Y-DOTATOC.
Eur J Nucl Med 28: 1552-1554

Daugaard G, Abildgaard U, Holstein-Rathlou NH, Bruunshuus I, Bucher D, Leyssac PP (1988):

Renal tubular function in patients treated with high-dose cisplatin.
Clin Pharmacol Ther 44: 164-172

David O (1926):

Untersuchungen über den Einfluß von Röntgenstrahlen auf Kapillaren.
Strahlentherapie 23: 366

Davidson DE, Grenan MM, Sweeney TR:

Biological characteristics of some improved radioprotectors, in: Radiation sensitizers; hrsg.: Bradley L;
Masson, New York 1980, 309-320

Dean AL, Abels JC (1944):

Study by newer renal function tests of unusual case of hypertension following irradiation of one kidney and relief of patient by nephrectomy.
J Urol 52: 497-501

de Cavanagh EM, Ferder L, Carrasquedo F, Scrivo D, Wassermann A, Fraga CG, Inserra F (1999):

Higher levels of antioxidant defences in enalapril-treated versus non-enalapril-treated hemodialysis patients.
Am J Kidney Dis 34: 445-455

- de Jong M, Bakker WH, Krenning EP, Breeman WA, van der Pluijm ME, Bernard BF, Visser TJ, Jermann E, Béhé M, Powell P, Macke HR (1997):**
Yttrium-90 and Indium-111 labeling, receptor binding and biodistribution of [DOTA⁰,D-Phe¹,Tyr³]octreotide: a promising somatostatin analogue for radionuclide therapy.
Eur J Nucl Med 24: 368-371
- DeLaney TF, Afridi N, Taghian AG, Sanders DA, Fuleihan NS, Faller DV, Nogueira CP (1996):**
13-cis-retinoic acid with alpha-2a-interferon enhances radiation cytotoxicity in head and neck squamous cell carcinoma in vitro.
Cancer Res 56: 2277-2280
- Dembinski AB, Johnson LR (1980):**
Stimulation of pancreatic growth by secretin, caerulein and pentagastrin.
Endocrinology 106: 323-328
- Diamond AM, Dale P, Murray JL, Grdina DL (1996):**
The inhibition of radiation-induced mutagenesis by the combined effects of selenium and the aminothiols WR-1065.
Mutat Res 356: 147-154
- Domagk G (1927):**
Die Röntgenstrahlenwirkung auf das Gewebe, in besonderen betrachtet an den Nieren. Morphologische und funktionelle Veränderungen.
Beitr Pathol Anat 77: 525-575
- Donaldson SS, Moskowitz PS, Evans JW, Fajardo LF (1984):**
Protection from radiation nephropathy by WR-2721.
Radiat Res 97: 414-423
- Douay L, Hu C, Giarratana MC, Bouchet S, Conlon J, Capizzi RL, Gorin NC (1995):**
Amifostine improves the antileukemic therapeutic index of mafosfamide: implications for bone marrow purging.
Blood 86: 2849-2855
- Duchesne GM, Hutchinson LK (1995):**
Reversible changes in radiation response induced by all-trans retinoic acid.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 33: 875-880
- Duncan JR, Welch MJ (1993):**
Intracellular metabolism of indium-111-DTPA labeled receptor targeted proteins.
J Nucl Med 34: 1728-1738
- Edsall DL (1906):**
The attitude of the clinician with regard to exposing patients to the X-ray.
JAMA 47: 1425-1429

el Daly ES (1998):

protective effect of cystein and Vitamin E, Crocus sativus and Nigella sativa extracts on cisplatin-induced toxicity in rats.
J Pharm Belg 53: 87-93

Elwin CE (1974):

Gastric acid responses to antral application of some amino acids, peptides and isolated fractions of a protein hydrolysate.
Scand J Gastroenterol 9: 239-247

Erdös EG (1975):

Angiotensin I converting enzyme.
Circ Res 36: 247-254

Fajardo LF, Brown JM, Glatstein E (1976):

Glomerular and juxtaglomerular lesions in radiation nephropathy.
Radiat Res 68: 177-183

Fels E (1935):

Ergebnisse experimenteller Eierstocks- und Nierenbestrahlung bei der weißen Ratte.
Strahlentherapie 54: 279

Fernandez PG, Snedden W, Idikio H, Fernandez D, Kin BK, Triggle CR (1984):

The reversal of left ventricular hypertrophy with control of blood pressure in experimental hypertension.
Scand J Clin Lab Invest 44: 711-716

Fischman AJ, Babich JW, Strass HW (1993):

A Ticket to ride: peptide radiopharmaceuticals.
J Nucl Med 34: 2253-2263

Freeman BA, Crapo JD (1982):

Biology of disease. Free radicals and tissue injury.
Lab Invest 47: 412-426

Freeman GL, Little WC, Haywood JR (1987):

Reduction of left ventricular mass in normal rats by captopril.
Cardiovasc Res 21: 323-327

Frei B (1991):

Ascorbic acid protects lipids in human plasma and low density lipoprotein against oxidative damage.
Am J Clin Nutr 54: 1113S-1118S

Fried M, Erlacher U, Schwizer W, Löchner C, Koerfer J, Beglinger C, Jansen JB, Lamers CB, Harder F, Bischof-Delaloye A, Stalder GA, Rovati L (1991):

Role of cholecystokinin in the regulation of gastric emptying and pancreatic enzymes secretion in humans.
Gastroenterology 101: 503-511

Frucht H, Gazdar AF, Park JA, Oie H, Jensen RT (1992):

Characterization of functional receptors for gastrointestinal hormones on human colon cancer cells.

Cancer Res 52: 1114-1122

Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ (1998):

Effect of Bradykinin-receptor blockade on the response to Angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects.

N Eng J Med 339: 1285-1292

Ganten D, Hutchinson JS, Schelling P, Ganten U, Fischer H (1976):

The iso- renin angiotensin systems in extrarenal tissue.

Clin Exp Pharmacol Physiol 3: 103-126

Ganten D, Manwen J, Hellmann T, Wilhelm M, Hackenthal E, Lindpaintner K (1989):

Das Renin-Angiotensin-System, Neue Aspekte zur Molekularbiologie, Lokalisation und Regulation.

Nieren- und Hochdruckkrankheiten 18: 48-54

Garcia-Cosmes P, Morteza A, Lopez-Novoa JM, Marcias-Nunez JF (1992):

Is renal protection with calcium antagonists possible?

Drugs 44 (Suppl 1): 99-102

Geraci JP, Sun MC, Mariano MS (1995):

Amelioration of radiation nephropathy in rats by postirradiation treatment with dexamethasone and/or captopril.

Radiat Res 143(1): 58-68

Gibson A, Gibson AM, Busuttil AA, Young DG, Flatmann GE (1977):

Glomerulosclerosis following irradiation and cytotoxic therapy for nephroblastoma.

Brit J Urol 49: 199-201

Gill GN, Jel CR, Simonian MH (1977):

Angiotensin stimulation of adrenocortical cell growth.

Proc Natl Acad Sci 74: 55-69

Glover D, Glick JH, Weiler C, Yuhas J, Kligerman MM (1984):

Phase I trials of WR-2721 and cis-platinum.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 10: 1781-1784

Goldenberg DM, DeLand F, Kim E, Bennett S, Primus FJ, van Nagell JR Jr, Estes N, DeSimone P, Rayburn P(1978):

Use of radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning.

N Eng J Med 298: 1384-1386

Hakanson R, Sundler F (1991):

Trophic effects of gastrin.

Scand J Gastroenterol 180: 130-136

Halliwell B (1990):

How to characterize a biological antioxidant.
Free Rad Res Comms 9: 1-32

Harapanhalli RS, Narra VR, Yaghmai V, Azure MT, Goddu SM, Howell RW, Rao DV (1994):

Vitamins as radioprotectors in vivo II. Protection by vitamin A and soybean oil against radiation damage caused by internal radionuclides.
Radiat Res 139: 115-122

Harris ED (1992):

Regulation of antioxidant enzymes.
FASEB J 6: 2675-2683

Hartmann FW (1939):

Hypertension and kidney lesions produced by X-ray.
Am J Path 15: 623

Hartmann FW, Bollinger A, Doub HP (1926):

Experimental nephritis produced by irradiation.
Am J M Sc 172: 487-500

Heidenreich A, Marx FJ, Peters HJ (1999):

Amifostine as protective agent in cisplatin-based chemotherapy of advanced bladder cancer. Renale Protektion unter MVEC-Polychemotherapie beim fortgeschrittenen Uorthelkarzinom der Harnblase durch Amifostin.
Der Urologe [A] 38: 586-591

Heller J, Kramer HJ, Horacek V (1997):

Comparative effects of the angiotensin II receptor blocker EXP 3174 and of the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril on renal glomerular hemodynamics in the dog.
Kidney Blood Press Res 20: 391-397

Herman EH, Zhang J, Chadwick DP, Ferrans VJ (2000):

Comparison of the protective effects of amifostine and dexrazoxane against the toxicity of doxorubicin in spontaneously hypertensive rats.
Cancer Chemother Pharmacol 45: 329-334

Hockenbery DM, Oltvai ZN, Yin XM, Milliman CL, Korsmeyer SJ (1993):

Bcl-2 functions in an antioxidant pathway to prevent apoptosis.
Cell 75: 241-251

Hommel E, Parving HH, Mathiesen E, Edsberg B, Damkjaer Nielsen M, Giese J (1986):

Effect of captopril on kidney function in insulin-dependent diabetic patients with nephropathy.
Br Med J 193: 467-470

Hoopes PJ, Gillette EL, Benjamin SA (1985):

The pathogenesis of radiation nephropathy in the dog.
Radiat Res 104: 406-419

Horvath PM, Ip C (1983):

Synergistic effect of vitamin E and selenium in the chemoprevention of mammary carcinogenesis in rats.
Cancer Res 43: 5335-5341

Howell RW, Goddu SM, Bishayee A, Rao DV (1998):

Radioprotection against lethal damage by chronic irradiation with radionuclides in vitro.
Radiat Res 150: 391-399

Iimura O, Shimamoto K (1989):

Significance of kalikein-kinin and rennin-angiotensin systems in the hypotensive mechanism of angiotensin-I converting enzyme inhibitors in essential hypertensives.
Adv Exp Med Biol 247A: 39-48

Itoh H, Mukoyama M, Pratt RE, Gibbons GH, Dzau VJ (1993):

Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II.
J Clin Invest 91: 2268-2274

Jaenke RS, Robbins MEC, Bywaters T, Whitehouse E, Rezvani M, Hopewell JW (1993):

Capillary endothelium: Target-site of renal radiation injury.
Lab Invest 68: 396-405

Jansen JBMJ, Lamers CBHW (1983):

Radioimmunoassay of cholecystokinin in human tissue and plasma.
Acta Clin Chem 131: 305-316

Johnson LR (1977):

New aspects of the trophic action of gastrointestinal hormones.
Gastroenterology 70: 788-792

Jongejan HTM, van der Kogel A, Provoost AP, Molenaar JC (1987):

Hypertension after bilateral kidney irradiation in young and adult rats.
Radiat Res 111: 474-487

Jordan SW, Key CR, Gomez LS, Agnew J, Barton SL (1978):

Late effects of radiation on the mouse kidney.
Exp Mol Pathol 29: 115-129

Juncos LI, Carrasco Duenas S, Cornejo JC, Broglia CA, Cejas H (1993):

Long-term enalapril and hydrochlorothiazide in radiation nephritis.
Nephron 64: 249-255

Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA (1994):

Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells.
J Clin Invest 93: 2431-2437

Kapur S, Chandra R, Antonovych T (1977):

Acute radiation nephritis: Light and electron microscopic observations.
Arch Pathol Lab Invest 101: 469-473

Kemp G, Rose P, Lurain J, Berman M, Manetta A, Roulet B, Homesley H, Belpomme D, Glick J (1996):

Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer.
J Clin Oncol 14: 2101-2112

Konturek SJ (1990):

Role of growth factors in gastroduodenal protection and healing of peptic ulcers.
Gastroenterol Clin North Am 19: 41-65

Kopin AS, Lee Y, McBride EW, Miller LJ, Lu M, Lin HY, Kolakowski LF, Beinborn M (1992):

Expression, cloning and characterization of the canine parietal cell gastrin receptor.
Proc Nat Acad Sci 89: 3605-3609

Krause P, Ziegler H (1906):

Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf tierisches Gewebe.
Fortschr Geb Röntgenstrahlen 10: 126-182

Krenning EP, Bakker WH, Breeman WAP, Koper JW, Kooij PPM, Aulsema L, Lameris JS, Reubi JC, Lamberts SWJ (1989):

Localization of endocrine-related tumors with radioioniated analogue of somatostatin.
Lancet 1989, I: 242-244

Kunkler PB, Farr RF, Luxton RW (1952):

The limit of renal tolerance to X-ray.
Br J Radiol 25: 190-201

Lamberts SWJ, Krenning EP, Reubi JC (1991):

The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors.
Endocr Rev 12: 450-482

Larsson LI, Rehfeld JF (1978):

Distribution of gastrin and CCK cells in the rat gastrointestinal tract. Evidence for the occurrence of three distinct cell types storing COOH-terminal gastrin immunoreactivity.
Histochemistry 58: 23-31

Larsson LI, Rehfeld JF (1979):

Localization and molecular heterogeneity of cholecystokinin in the central and peripheral nervous system.
Brain Res 165: 201-218

Leccia MT, Richard MJ, Beani JC, Faure H, Monjo AM, Cadet J, Amblard P, Favier A (1993):

Protective effect of selenium and zinc on UV-A damage in human skin fibroblasts.
Photochem Photobiol 58: 548-553

Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz RA, Williams JA (1985):

Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding and relationship to gallbladder contraction.
J Clin Invest 75: 1144-1152

Liu T, Liu Y, He S, Zhang Z, Kligerman MM (1992):

Use of Radiation With or Without WR-2721 in Advanced Rectal Cancer.
Cancer 69: 2820-2825

Löffler G, Petrides P:

Regulation der gastrointestinalen Sekretion; in: Biochemie und Pathobiochemie; hrsg. Löffler G, Petrides P;
Springer, Berlin Heidelberg New York 1997, 1004-1008

Luxton RW (1953):

Radiation nephritis.
Quart J Med 22: 215-242

Luxton RW, Kunkler PB (1964):

Radiation nephritis.
Acta Radiol 2: 169-178

Machlin LJ, Bendich A (1987):

Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients.
FASEB J 1: 441-445

Madrazo AA, Churg J (1976):

Radiation nephritis. Chronic changes following moderate doses of radiation.
Lab Invest 34: 283-290

Mann J, Ritz E (1988):

Renin-Angiotensinsystem beim diabetischen Patienten.
Klin Wschr 66: 883-891

Majumdar A, Johnson L (1982):

Gastric mucosal cell proliferation during development in rats and effect of gastrin.
Am J Physiol 242: 135-139

McCay PB (1985):

Vitamin E: Interactions with free radicals and ascorbate.
Annu Rev Nutr 5: 323-340

McConnell KP, Broghamer WL Jr, Blotcky AJ, Hurt OJ (1975):

Selenium levels in human blood and tissues in health and in disease.
J Nutr 105: 1026-1031

McGregor DB, Jones RD, Karlin DA, Romsdahl MM (1982):

Trophic Effects of Gastrin on Colorectal Neoplasm in the Rat.
Ann Surg 195: 219-223

McGiff JC, Crowshaw K, Terragno NA, Lonigro AJ (1970):

Release of a prostaglandin-like substance into renal venous blood in response to angiotensin II.
Circ Res 27 (Suppl 1): 121-130

Meister A (1988):

Glutathione metabolism and its selective modification.
J Biol Chem 263: 17205-17208

Millar JL, McElwain TJ, Clutterbuck PD et al (1982):

The modification of melphalan toxicity in tumor bearing mice by S-2-(3-aminopropylamino)-ethylphosphorothioic acid in WR-2721.
Am J Clin Oncol 5: 321-328

Monges H, Salducci J (1972):

Variations of the gastric electrical activity in men produced by administration of pentagastrin and by introduction of water or liquid nutritive substance into the stomach.
Digestion Dis 17: 333-338

Mogensen CE, Sølling K (1977):

Studies on renal tubular protein reabsorption: partial and near complete inhibition by certain amino acids.
Scand J Clin Lab Invest 37: 477-486

Mostofi FK:

Radiation effects on the kidney; in: The Kidney; hrsg. Mostofi FK, Smith DE;
International Academy of Pathology Monograph No. 6;
The Williams & Wilkins Company, Baltimore 1966, 338-386

Moulder JE, Lo PS, Fischer JJ (1977):

Effect of the radioprotective drugs MEA, DMSO, and WR-2721 on tumor control and skin tolerance in the rat.
Cancer Treat Rep 61: 825-833

Moulder JE, Fish BL, Cohen EP (1993):

Treatment of radiation nephropathy with ACE inhibitors.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 27(1): 93-9

Moulder JE, Fish BL, Cohen EP, Bonsib SM (1996):

Angiotensin II receptor antagonists in the prevention of radiation nephropathy.
Radiat Res 146(1): 106-10

Moulder JE, Fish BL, Cohen EP (1997):

Noncontinuous use of angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of experimental bone marrow transplant nephropathy.
Bone Marrow Transplant 19(7): 729-35

Moulder JE, Fish BL, Cohen EP (1998a):

Brief pharmacological intervention in experimental radiation nephropathy.
Radiat Res 150(5): 535-41

Moulder JE, Fish BL, Cohen EP (1998b):

Angiotensin II receptor antagonists in the treatment and prevention of radiation nephropathy.
Int J Radiat Biol 73(4): 415-21

Moulder JE, Fish BL, Cohen EP (1998c):

Radiation nephropathy is treatable with an angiotensin converting enzyme inhibitor or an angiotensin II type-1 (AT1) receptor antagonist.
Radiother Oncol 46(3): 307-15

Moulder JE, Fish BL, Regner KR, Cohen EP, Raife TJ (2002):

Retinoic acid exacerbates experimental radiation nephropathy.
Radiat Res 157: 199-203

Mullenbach GT, Tabrizi A, Irvine BD, Bell GI, Tainer JA, Hallewell RA (1988):

Selenocysteine's mechanism of incorporation and evolution revealed in cDNAs of three glutathione peroxidases.
Protein Eng 2: 239-246

Murley JS, Grdina DJ (1995):

The effects of cycloheximide and WR-1065 on radiation-induced repair processes: a mechanism for chemoprevention.
Carcinogenesis 16: 2699-2705

Murley JS, Constantinou A, Kamath NS, Grdina DJ (1997):

WR-1065, an active metabolite of the cytoprotector amifostine, affects phosphorylation of topoisomerase II alpha leading to changes in enzyme activity and cell cycle progression in CHO AA8 cells.
Cell Prolif 30: 283-294

Nève J (1991):

Physiological and nutritional importance of selenium.
Experientia 47: 187-193

Noble NA, Border WA (1997):

Angiotensin II in renal fibrosis: should TGF- β rather than blood pressure be the therapeutic target?
Semin Nephrol 17: 455-466

Norman JT (1991):

The role of angiotensin II in renal growth.
Renal Physiol Biochem 14: 175-185

Oikawa T, Freeman M, Lo W, Vaughan DE, Fogo A (1997):

Modulation of plasminogen activator inhibitor-1 in vivo: a new mechanism for the anti-fibrotic effect of rennin-angiotensin inhibition.
Kidney Int 51: 164-172

Oparil S, Wyss JM:

Neural- renal interaction, evidence in experimental hypertension; in:
Renovascular Hypertension; hrsg. Glorioso N, Laragh JH, Rapelli A;
Raven Press, New York 1987, 125-158

Otani H, Mune M, Yukawa S, Smith D, Meydani M, Blumberg J (1999):

Vitamin E treatment of experimental glomerular disease in rats.
Kidney Int Suppl 77: S66-S69

Otte A, Herrmann R, Heppeler A, Béhé M, Jermann E, Powell P, Maecke HR, Muller J (1999):

Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results.
Eur J Nucl Med 26: 1439-1447

Overvad K, Thorling EB, Bjerring P, Ebbesen P (1985):

Selenium inhibits UV-light-induced skin carcinogenesis in hairless mice.
Cancer Lett 27: 163-170

Peters GJ, van der Vijgh WJF (1995):

Protection of normal tissue from the cytotoxic effects of chemotherapy and radiation by amifostine (WR-2721): preclinical aspects
Eur J Cancer 31A (Suppl 1): S1-S7

Peters H, Border WA, Noble NA (1998):

Targeting TGF-beta overexpression in renal disease: maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade.
Kidney Int 54: 1570-1580

Peters H, Border WA, Noble NA (2000):

Angiotensin II blockade and low-protein diet produce additive therapeutic effects in experimental glomerulonephritis.
Kidney Int 57: 1493-1501

Phillips TL, Ross G (1973):

A quantitative technique for measuring renal damage after irradiation.
Radiology 109: 457-462

Polak JM, Pearse AGE, Blomm SR, Buchan AJM, Rayford PL, Thompson JC (1975):

Identification of cholecystokinin-secreting cells.
Lancet 1975, II: 1016-1021

Rana K, Sood A, Malhotra N (1993):

Radioprotection of chick thymus by vitamin E.
Indian J Exp Biol 31: 847-849

Redd BL Jr (1960):

Review, case report and animal study.
Am J Roentgen 83: 88-106

Reubi JC, (1995):

Neuropeptide receptors in health and disease: the molecular basis for in vivo imaging.
J Nucl Med 36: 1825-1835

Reubi JC, Landolt AM (1995):

High density of somatostatin receptors in pituitary tumors from acromegalic patients.
J Clin Endocrinol Metab 59: 1148-1151

Reubi JC, Waser B (1996):

Unexpected high incidence of Cholecystokinin-B/Gastrin Receptors in human medullary thyroid carcinomas.
Int J Cancer 67: 644-647

Reubi JC, Schaer JC, Waser B (1997):

Cholecystokinin(CCK)-A and CCK-B/Gastrin Receptors in Human Tumors.
Cancer Res 57: 1377-1386

Rice D, Kennedy S (1988):

Vitamin E: Functions and effects of deficiency.
Br Vet J 144: 482-496

Robbins MEC, Hopewell JW (1986):

Physiological factors affecting renal radiation tolerance: A guide to the treatment of late effects.
Br J Cancer 53 (Suppl VII): 265-267

Robbins MEC, Campling D, Rezvani M, Golding SJ, Hopewell JW (1989):

Radiation nephropathy in mature pigs following the irradiation of both kidneys.
Int J Radiat Biol 56: 83-98

Robertson JL, Morton JJ, Tillmann DM, Lever AF (1986):

The pathophysiology of renovascular hypertension.
J Hypertens Suppl 4: S95-S103

Rodemann HP, Hehr T, Bamberg M (1999):

Relevanz der radioprotektiven Wirkung von Natriumselenit.
Med Klin 94 (Suppl 3): 39-41

Rösen P, Eckel J, Rainauer H (1983):

Influence of bradykinin on glucose uptake and metabolism studied in isolated cardiac myocytes and isolated rat hearts.

Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem 364: 1431-1438

Rosen JS, Swerdlow MA, Muehrcke RC, Pirani CL (1964):

Radiation nephritis: Light and electron microscopic observations.

Am J Clin Pathol 41: 487-502

Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG (1973):

Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase.

Science 179: 588-590

Rubin P, Casarett GW:

Urinary Tract: The Kidney; in: Clinical Radiation Pathology. Vol. I; hrsg.

Saunders WB; Philadelphia, London, and Toronto 1968, 293-333

Ruiz-Ortega M, Gomez-Garre D, Alcazar R, Palacios I, Bustos C, Gonzalez S, Plaza JJ, Gonzalez E, Egido J (1994):

Involvement of angiotensin II and endothelin in matrix protein production and renal sclerosis.

J Hyperten 12 (Suppl. 4): S51-S58

Safavy A, Khazaeli MB, Qin H, Buchsbaum DJ (1997):

Synthesis of bombesin analogues for radiolabeling with rhenium-188.

Cancer 80: 2354-2359

Sander M, Bader M, Djavidani B, Maser-Gluth C, Vecsei P, Mullins J, Ganten D, Peters J (1992):

The role of the adrenal gland in hypertensive transgenic rat TGR(mREN2)27.

Endocrinology 131: 807-814

Santini V, Giles FJ (1999):

The potential of amifostine: from cytoprotectant to therapeutic agent.

Haematologica 84: 1035-1042

Sarre H, Moser F (1962):

Hypertonie, Nephritis und Nephrofibrose (=Zirrhose) nach Bestrahlung der Nieren.

Med Klinik 57: 1526-1530

Schiller L, Walsh J, Feldman M (1980):

Distension-induced gastrin release.

Gastroenterology 78: 912-917

Schölkens BA, Linz W, König W (1988):

Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in isolated ischaemic rat hearts are abolished by a bradykinin-antagonist.

J Hypertens Suppl 6: S25-S26

Schöneekäs KG, Wagner W, Prott FJ (1999):

Amifostine – a radioprotector in locally advanced head and neck tumors.
Strahlenther Onkol 175 (Suppl 4): 27-29

Schrör K, Metz U, Krebs K (1979):

The bradykinin-induced coronary vasodilatation. Evidence for an additional
prostaglandin-independent mechanism.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 307: 213-221

Schreiner BF, Greendyke RM (1959):

Radiation nephritis: Report of a fatal case.
Amer J Med 26: 737-753

Schulz DE, Hoffmann RS (1905):

Zur Wirkungsweise von Röntgenstrahlen.
Dtsch Z Chir 79: 350

Seino M, Abe K, Nushiro N, Omata K, Kasai Y, Yoshinaga K (1988):

Effects of the competitive antagonist of bradykinin on blood pressure and renal
flow in anesthetized rats.
J Hypertens 6: 867-871

Sethi T, Herget T, Wu SV, Walsh JH, Rozengurt E (1993):

CCK-A and CCK-B receptors are expressed in small-cell-lung-cancer lines and
mediate Ca^{2+} mobilisation and clonal growth.
Cancer Res 53: 5208-5213

**Sharkey RM, Behr TM, Mattes MJ, Stein R, Griffiths GL, Shih LB, Hansen HJ,
Blumenthal RD, Dunn RM, Juweid ME, Goldenberg DM (1997):**

Advantage of residualizing radiolabels for an internalizing antibody against the B-
cell lymphoma antigen, CD22.
Cancer Immunol Immunother 44: 179-188

Shaw LM, Bonner HS, Brown DQ (1994):

Metabolic Pathways of WR-2721 (Ethyol, Amifostin) in the Balb/c Mouse.
Drug Metab Dispos 22(6): 895-902

Sies H (1993):

Strategies of antioxidant defence.
Eur J Biochem 215: 213-219

Sies H, Stahl W, Sundquist AR (1992):

Antioxidant functions of vitamins. Vitamin E and C, beta-carotene and other
carotinoids.
Ann NY Acad Sci 669: 7-20

Smith JP, Liu G, Soundararajan V, McLaughlin PJ, Zagon IS (1994):

Identification and characterization of CCK-B/Gastrin receptors in human
pancreatic cancer cell lines.
Am J Physiol 266: 277-283

Solcia E, Capell C, Buffa R:

Endocrine cells of the digestive system, in: Physiology of the Gastrointestinal Tract, hrsg. Johnson LR.
Raven Press, New York 1987, 111-130

Stein R, Goldenberg DM, Thorpe SR, Mattes MJ (1997):

Advantage of a residualizing iodine radiolabel for radioimmunotherapy of xenografts of human non-small-cell carcinoma of the lung.
J Nucl Med 38: 391-395

Swales JD (1979):

Renin- angiotensin system in hypertension.
Pharmacol Ther 7: 172

Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, Ueda H, Monma H, Ishizaki M, Takahashi H, Sekino H, Sasaki Y (1985):

Effects of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics.
N Engl J Med 313: 1617-1620

Tannehill SP, Mehta MP, Larson M, Storer B, Pellet J, Kinsella TJ, Schiller JH (1997):

Effect of amifostine on toxicities associated with unresectable non-small-cell lung cancer: Results of a phase II trial.
J Clin Oncol 15: 2850-2857

Traynor TR, Schnermann J (1999):

Renin-angiotensin system dependence of renal hemodynamics in mice.
J Am Soc Nephrol 10 (Suppl 11): S184-S188

Treskes M, Holwerda U, Klein I, Pinedo HM, van der Vijgh WJ (1991):

The chemical reactivity of the modulating agent WR2721 (ethiofos) and its main metabolites with the antitumor agents cisplatin and carboplatin.
Biochem Pharmacol 42: 2125-2130

Treskes M, Boven E, Holwerda U, Pinedo HM, van der Vijgh WJ (1992a):

Time dependence of the selective modulation of cisplatin-induced nephrotoxicity by WR-2721 in the mouse.
Cancer Res 52: 2257-2260

Treskes M, Holwerda U, Nijtmans LG, Pinedo HM, van der Vijgh WJ (1992b):

The reversal of cisplatin-protein interactions by the modulating agent WR-2721 and its metabolites WR-1065 and WR-33278.
Cancer Chemother Pharmacol 29: 467-470

Treskes M, Boven E, van der Loosdrecht AA, Wijffels JF, Cloos J, Peters GJ, Pinedo HM, van der Vijgh WJ (1994):

Effects of the modulating agent WR-2721 on myelotoxicity and antitumor activity in carboplatin-treated mice.
Eur J Cancer 30A: 183-187

Turman MA, Hammond S, Grovas A, Rauck AM (1999):

Possible association of retinoic acid with bone marrow transplant nephropathy.
Pediatr Nephrol 13: 755-758

Upp JR Jr, Singh P, Townsend CM Jr, Thompson JC (1989):

The clinical significance of gastrin receptors in human colon cancers.
Cancer Res 49: 488-492

Ursini F, Bindoli A (1987):

The role of selenium peroxidases in the protection against oxidative damage of membranes.
Chem Phys Lipids 44: 255-276

Utley JF, Phillips TL, Kane LJ (1976):

Protection of normal tissues by WR-2721 during fractionated irradiation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1: 699-703

Valeriote F, Tolen S (1982):

Protection and potentiation of nitrogen mustard cytotoxicity by WR-2721.
Cancer Res 42: 4330-4331

Van der Vijgh WJF, Peters GL (1994):

Protection of Normal Tissues From the Cytotoxic Effects of Chemotherapy and Radiation by Amifostine (Ethyol): Preclinical Aspects.
Semin Oncol 21 (5 Suppl 11): 2-7

Vane JR, McGiff JC (1975):

Possible contribution of endogenous prostaglandins to the control of blood pressure.
Circ Res Suppl 1: 68-75

**van Hagen PM, Breeman WA, Reubi JC, Postema PT, van den Anker
Lugtenburg PJ, Kwekkeboom DJ, Laissie J, Waser B, Lamberts SW, Visser
TJ, Krenning EP(1996):**

Visualization of the thymus by substance P receptor scintigraphy in man.
Eur J Nucl Med 23: 1508-1513

Verheij M, Dewit LG, Valdes-Olmos RA, Arisz L (1994):

Evidence for a renovascular component in hypertensive patients with late radiation nephropathy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 30(3): 677-83

Vermeulen NP, Baldew GS, Los G, McVie JG, de Goeij JJ (1993):

Reduction of cisplatin nephrotoxicity by sodium selenite. Lack of interaction at the pharmacokinetic level of both compounds.
Drug Metab Dispos 21: 30-36

Vinayek R, Jensen RT, Gardner JD (1987):

Role of sulfate ester in influencing biologic activity of cholecystokinin-related peptides.

Am J Physiol 252: G178-G181

Virgolini I, Raderer M, Kurtaran A, Angelberger P, Banyai S, Yang Q, Li S, Banyai M, Pidlich J, Niederle B, Scheithauer W, Valent P (1994):

Vasoactive intestinal peptide-receptor imaging for the localization of intestinal adenocarcinomas and endocrine tumors.

N Engl J Med 331: 1116-1121

Wagner J, Dechow C, Morath C, Lehrke I, Amann K, Waldherr R, Floege J, Ritz E (2000):

Retinoic acid reduces glomerular injury in a rat model of glomerular damage.

J Am Soc Nephrol 11: 1479-1487

Walker EM Jr, Gale GR (1981):

Methods of reduction of cisplatin nephrotoxicity.

Ann Clin Lab Sci 11: 397-410

Walsh JH:

Gastrin; in: Gut peptides: Biochemistry and Physiology; hrsg. Walsh JH, Dockray GJ; Raven Press, New York 1994, 75-121

Walsh JH, Grossman MI (1975):

Gastrin (first of two parts)

N Engl J Med 292: 1324-1334

Walsh JH, Richardson CT, Fordtran S (1975):

pH dependence of acid secretion and gastrin release in normal and ulcer subjects.

J Clin Invest 55: 462-468

Wank SA, Pisegna JR, DeWeerth A (1994):

Cholecystokinin receptor family: molecular cloning, structure, and functional expression in rat, guinea pig, and human.

Ann N Y Acad Sci 713: 49-66

Washburn LC, Rafter JJ, Hayes RL (1976):

Prediction of the effective radioprotective dose of WR-2721 in humans through an interspecies tissue distribution study.

Radiat Res 66: 100-105

Wasserman T (1999):

Radioprotective effects of amifostine.

Semin Oncol 26 (2 Suppl 7): 89-94

Watson S, Durrant L, Morris D (1989):

Gastrin: growth enhancing effects on human gastric and colonic tumor cells.

Br J Cancer 59: 554-558

Watson S, Durrant L, Elston P, Morris D (1991):

Inhibitory effects of the gastrin receptor antagonist (L-365,260) on gastrointestinal tumor cells.
Cancer 68: 1255-1260

Watson SA, Morris DL, Durrant LG, Robertson JF, Hardcastle JD (1992):

Inhibition of gastrin-stimulated growth of gastrointestinal tumor cells by octreotide and the gastrin/cholecystokinin receptor antagonists, proglumide and lorglumide.
Eur J Cancer 28A: 1462-1467

Weichert-Jakobsen KJ, Bannowski A, Küppers F, Loch T, Stöckle M (1999):

Direct amifostine effect on renal tubule cells in rat.
Cancer Res 59: 3451-3453

Weiss JF (1997):

Pharmacologic approaches to protection against radiation-induced lethality and other damage.
Environ Health Perspect 105 (Suppl 6): 1473-1478

Weiss JF, Landauer MR (2000):

Radioprotection by antioxidants.
Ann N Y Acad Sci 899: 44-60

White DC (1975):

The histopathological basis for functional decrements in late radiation injury in diverse organs.
Cancer 37: 1126-1143

Windbichler GH, Hensler E, Widschwendter M, Posch A, Daxenbichler G, Fritsch E, Marth C (1996):

Increased radiosensitivity by a combination of 9-cis-retinoic acid and interferon- γ in breast cancer cells.
Gynecol Oncol 61: 387-394

Wöllgens P, Albrecht HJ, Petschen I (1971):

Ergebnisse nuklearmedizinischer Nierendiagnostik nach therapeutischen Strahlendosen im Nierenparenchym bei Malignomkrankheiten.
Fortschr Geb Röntgenstrahlen 114: 415-421

Wolf G, Neilson EG (1993):

Angiotensin II as a renal growth factor.
J Am Soc Nephrol 3: 1531-1540

Yu DH, Huang SC, Wank SA, Mantey S, Gardner JD, Jensen RT (1990):

Pancreatic receptors for cholecystokinin: evidence for three receptor classes.
Am J Physiol 258: G86-G95

Yuhas JM (1980a):

Active versus passive absorption kinetics as the basis for selective normal tissue protection by S-2-(3-aminopropylamino)-ethylphosphorothioic acid.
Cancer Res 40: 1519-1524

Yuhas JM (1980b):

A more general role for WR-2721 in cancer therapy.
Br J Cancer 41: 832-834

Yuhas JM, Storer JB (1969):

Differential chemoprotection of normal and malignant tissues.
J Natl Cancer Inst 42: 331-335

Yuhas JM, Culo F (1980):

Selective inhibition of the nephrotoxicity of cis-dichlorodiammineplatinum (II) by WR-2721 without altering its antitumor properties.
Cancer Treat Rep 64: 57-64

Yuhas JM, Spellman JM, Culo F (1980):

The role of WR-2721 in radiotherapy and/or chemotherapy.
Cancer Clin Trials 3: 211-216

Yuhas JM, Spellman JM, Jordan SW (1980):

Treatment of tumors with the combination of WR-2721 and cis-dichlorodiammineplatinum (II) or cyclophosphamide.
Br J Cancer 42: 574-585

Zia H, Hida T, Jakowlew S, Birrer M, Gozes Y, Reubi JC, Fridkin M, Gozes I, Moody TW (1996):

Breast cancer growth is inhibited by vasoactive intestinal peptide (VIP) hybrid, a synthetic VIP receptor antagonist.
Cancer Res 56: 3486-3489

Zhou ZZ, Eng J, Pan YE, Chang M, Hulmes JD, Raufman JP, Yalow RS (1985):

Unique cholecystokinin peptides isolated from guinea pig intestine.
Peptides 6: 337-341

Zimmermann BG (1981):

Adrenergic facilitation by angiotensin: Does it serve a physiological function?
Clin Sci 60: 343

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

In Göttingen:

Prof. Dr. H. Becker
Prof. Dr. W. Becker
Prof. Dr. E. Brunner
Prof. Dr. G. Burckhardt
Prof. Dr. H. Dunkelberg
Prof. Dr. G. Emons
Prof. Dr. K. von Figura
Prof. Dr. U. Fischer
Prof. Dr. L. Füzesi
PD Dr. B. Glass
PD Dr. E. M. Gottschalk
Prof. Dr. E. Grabbe
Prof. Dr. E. Hallier
Prof. Dr. R. Herken
Prof. Dr. Dr. C. Hess
Prof. Dr. C. P. Hommerich
Prof. Dr. G. F. Kahl
Prof. Dr. W. Knepel
Prof. Dr. M. M. Kochen
PD Dr. H. Kolenda
Prof. Dr. H.J. Kuhn
Prof. Dr. E. Kunze
PD Dr. P. M. Markus

Prof. Dr. C. Neumann
PD Dr. W. Nolte
Prof. Dr. Dr. M. Oellerich
Prof. Dr. J. W. Oestmann
Prof. Dr. H. J. Radzun
Prof. Dr. J. Richter
Prof. Dr. R. H. Ringert
Prof. Dr. U. Rüger
Prof. Dr. N. A. Rupke
Prof. Dr. K. S. Saternus
Prof. Dr. G. Schmidt
PD Dr. H. Schmidtberger
Prof. Dr. W. Schröter
PD Dr. H. Schwörer
Prof. Dr. R. Thomssen
Prof. Dr. L. Trümper
Prof. Dr. R. G. Ulbrich
Prof. Dr. M. Vogel
PD Dr. R. Vossheirich
Prof. Dr. E. Wieland
Prof. Dr. H. G. Willert
Prof. Dr. A. Zeek

In Marburg:

Prof. Dr. T. M. Behr
PD Dr. Dr. S. Gratz

In Zürich:

Prof. Dr. M. Decurtins
PD Dr. H. Käch
PD Dr. R. Oberle

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. T. M. Behr und Herrn Dr. rer. nat. M. Béhé für die Vergabe des Themas, die hervorragende und intensive Betreuung dieser Arbeit und die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Für die freundliche Förderung der Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. med. W. Becker sehr herzlich danken.

Weiterhin möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Abteilung Nuklearmedizin im Zentrum Radiologie der Georg-August Universität Göttingen für die stets freundliche und hilfsbereite Unterstützung bedanken. Bei besonderer Dank gilt dabei Frau C. Angerstein.

Für die gute Zusammenarbeit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. E. Wieland, sowie Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Oellerich aus der Abteilung für Klinische Chemie und bei Herrn Prof. Dr. med. L. Füzesi aus der Abteilung für Pathologie bedanken.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinen Eltern und bei meinem Bruder für ihre Hilfe und moralische Unterstützung bedanken. Frau C. Jungjohann danke ich für die Durchsicht dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name: Kluge
Vorname: Gerald
Anschrift: Ludwig-Thoma-Str. 23
93051 Regensburg
Telefon: 0178/3924751
Geburtstag: 30.11.1975
Geburtsort: Göttingen
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1982-1986: Mittelbergschule in Göttingen/Hetjershausen
1986-1988: Jahnschule in Göttingen
1988-1992: Felix-Klein Gymnasium in Göttingen
Abschluss: Erweiterter Sekundarabschluss I
1992-1993: Floyd E. Kellam High School in Virginia Beach, Virginia/USA
Abschluss: High School Honor Graduate Diploma
1993-1995: Felix-Klein Gymnasium in Göttingen
Abschluss: Abitur

Wehrdienst:

1995-1996 Grundwehrdienst im Truppendienst der Bundeswehr

Hochschulbildung:

04/1996 Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen
10/1997 Studium der Biologie an der Georg-August-Universität Göttingen
03/1998 Ärztliche Vorprüfung
03/1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
06/2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

04/2001 Innere Medizin, Georg-August-Universität Göttingen
08/2001 Strahlentherapie und Radioonkologie, Georg-August-Universität Göttingen
10/2001 Diagnostische Radiologie, Georg-August-Universität Göttingen
12/2001 Chirurgie, Kantonsspital Winterthur (Universität Zürich), Schweiz

Arzt im Praktikum:

07/2002 Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie, Universität Regensburg

Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Durch interne Emitter verursachte strahleninduzierte Nephropathie: Dosis-Effektbeziehungen, Prophylaxe und Therapie im präklinischen Modell der Radiopeptidtherapie neuroendokriner Tumoren“ in der Klinik für Nuklearmedizin unter Leitung von Prof. Dr. med. T. M. Behr mit Unterstützung durch Dr. rer. nat. M. Béhé ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

Behr TM, Béhé M, Kluge G, Gotthardt M, Schipper ML, Gratz S, Arnhold R, Becker W, Goldenberg DM (2002):

Nephrotoxicity versus anti-tumor efficiency in radiopeptide therapy: facts and myths about the Scylla and Charybdis.

Eur J Nucl Med Mol Imaging 29: 277-279

Kluge G:

Experimental data on the radiation nephropathy caused by beta vs. Auger electron emitters

Vortrag (gehalten am 08.05.1999) in: 13th Annual Meeting of the International Research Group on Immunoscintigraphy and Immunotherapy (IRIST), Göttingen, 7. Mai bis 8. Mai 1999

Marburg, den 25.06.2002